

Título do TFG:	Rendimiento diagnóstico de la biopsia selectiva del ganglio centinela en el carcinoma ductal in situ de mama.
AUTORA:	María González Santamaría
TITOR:	Miguel Ángel Caínzos Fernández
COTITOR:	Francisco Fernando Santos Benito
Departamento:	Cirurxía e Especialidades Médico-Cirúrxicas
Curso académico:	2019-2020
Convocatoria:	Xuño-2020

Índice

Tabla de abreviaturas	3
Índice de figuras	4
Índice de tablas	4
Resumen/Abstract	5
1. Introducción y Objetivos	6
2. Material y métodos	19
3. Resultados	27
4. Discusión	38
5. Conclusiones	43
6. Bibliografía	44

Tabla de abreviaturas

ABREVIATURA	NOMBRE	ABREVIATURA	NOMBRE
APBI	Accelerated Partial Breast Irradiation	EE.UU.	Estados Unidos
BSGC	Biopsia Selectiva del Ganglio Centinela	BAG	Biopsia con aguja gruesa
CC	Cirugía conservadora	BAV	Biopsia asistida por vacío
CCEE	Consultas Externas	IPVN	Índice Pronóstico de Van Nuys
CDI	Carcinoma Ductal Infiltrante	AJCC	American Joint Committee on Cancer
CDIS	Carcinoma Ductal in situ	UICC	International Union Against Cancer
CHUS	Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	BRCA	Breast Cancer Gene
CLIS	Carcinoma Lobulillar in situ	TNM	T: tumor, N: ganglios, M: metástasis
CID	Carcinoma intraductal	AMG	Adenosis microglandular
CK	Citokeratin	HDA	Hiperplasia ductal atípica
LITs	Linfocitos Infiltrantes de Tumores	BIRADS	Breast Imaging Reporting and Data System
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor	RMN	Resonancia Magnética Nuclear
RE	Receptor de estrógenos	FISH	Fluorescence in situ hybridization
HER	Human Epidermal Receptor	DCISM	Carcinoma microinvasivo
RH (-)	Receptor de hormonas negativo	RT	Radioterapia
NCCN	National Comprehensive Cancer Network	G	Gauge
OSNA	One Step Nuclear Acid Amplification	mL	Mililitro
PGDPCM	Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama	cm	Centímetro
RP	Receptor de progesterona	CSE	Cuadrante superior externo
RNA	Ribonucleic acid	LAD	Linfadenectomía axilar
VR	Vía Rápida	WBRT	Whole Breast Radiotherapy

Índice de figuras

Figura 1: Mortalidad por cáncer de mama en Galicia	7
Figura 2: Vía Rápida del cáncer de mama en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago	9
Figura 3: Imagen de CDIs de tipo sólido con comedonecrosis (necrosis en el centro del ducto). Hematoxilina-eosina 10x	10
Figura 4: CDIS tipo sólido. Obsérvese la necrosis en el interior de los ductos. Hematoxilina-eosina 10x	10
Figura 5: CDIS micropapilar. Obsérvese la intensa comedonecrosis. Hematoxilina-eosina 4x	11
Figura 6: CDIS micropapilar. Con inmunohistoquímica para p63 se pone de manifiesto la presencia de células mioepiteliales. Inmunohistoquímica 10x	12
Figura 7: Con inmunohistoquímica se ponen de manifiesto las células mioepiteliales con p63 (son las células que rodean los ductos y presentan tinción nuclear). Inmunohistoquímica 10x	13
Figura 8: tratamiento del CDIS (NCCN) (31)	16
Figura 9: Tumorectomía en un CDIS. Imagen postoperatoria tras cirugía conservadora	16
Figura 10: imagen postoperatoria tras mastectomía derecha e implantación de un expansor Motiva® Becker™. Obsérvese la asimetría entre ambas mamas, que puede precisar una simetrización contralateral futura	17
Figura 11: tratamiento y vigilancia postoperatorios del CDIS (NCCN) (31)	18
Figura 12: linfogammagrafía en un caso de CDIS	20
Figura 13: infiltración subareolar preoperatoria de Azul Patenté V	21
Figura 14: localización pre-incisión del ganglio centinela axilar con la sonda	21
Figura 15: obsérvese la tinción azul de un ganglio centinela	22
Figura 16: ganglio centinela fijado con un Babcock para evitar su lesión	22
Figura 17: medición del conteo "ex-vivo" una vez extirpado	22
Figura 18: incisión residual. Obsérvese su pequeño tamaño	23
Figura 19: metástasis con técnica de inmunohistoquímica para citoqueratina 19 (izquierda) y preservación del parénquima ganglionar sin teñir (derecha)	23
Figura 20: Microcalcificaciones	28
Figura 21: RMN de CDIS	28
Figura 22: Mamografía intraoperatoria de pieza de CDIS, marcada con arpón y referenciada con clips	29
Figura 23: Radiografía de BAG de un CDIS. Obsérvense las microcalcificaciones presentes en la biopsia	29
Figura 24: Ganglio centinela con metástasis por carcinoma ductal infiltrante. En la imagen se observa alteración de la arquitectura ganglionar con infiltración por carcinoma (izquierda) y preservación del parénquima ganglionar en la derecha. Hematoxilina-eosina 10x	40

Índice de tablas

Tabla 1: Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN)	15
Tabla 2: Puntuación en el IPVN	15
Tabla 3: Manejo terapéutico en función de la puntuación del IPVN	15
Tabla 4: BSGC en el CDIS en el CHUS	37

Resumen/Abstract

La cirugía del cáncer de mama ha ido evolucionando desde un tratamiento localmente muy agresivo a tratamientos locales muy conservadores, con los mismos resultados oncológicos y con menor morbilidad y afectación estética, lo que favorece la recuperación psicológica de la paciente. En esta línea se conceptúa la biopsia selectiva del ganglio centinela, que ha disminuido en gran manera el número de linfadenectomías axilares realizadas. Esta técnica, aunque menos agresiva que la linfadenectomía axilar, no está exenta de complicaciones y morbilidades.

El carcinoma ductal in situ de mama es una lesión de células epiteliales malignas que respetan la membrana basal de los ductos de la mama. Al no sobrepasar la membrana basal, no debería haber afectación linfática axilar, que sí se podría producir en los carcinomas infiltrantes. Sin embargo, un porcentaje de pacientes sí la tiene, condicionando el pronóstico y el tratamiento. Es por ello, que la biopsia selectiva del ganglio centinela se convierte en un arma diagnóstica de estadiaje local, permitiendo localizar pacientes con cánceres invasivos en el seno del carcinoma in situ que, de otro modo, no serían detectados. La determinación de los grupos de pacientes que se beneficiarán del procedimiento y, por tanto, la determinación de los subgrupos en que puede ser evitada, es un paso clave en la evolución de la cirugía del cáncer de mama.

A partir de un caso real, se hará una revisión bibliográfica para analizar la opinión de los distintos grupos de investigación; se analizará la utilidad de la biopsia, las características de tumores y enfermos que tienen un mayor riesgo de diseminación linfática, así como la incidencia sobre el pronóstico y el tratamiento de la afectación ganglionar.

Breast cancer surgery has been gradually evolving from locally very aggressive therapies of the axillary nodes to highly conservative treatments, with similar oncological results, but lower morbidity rate and aesthetic damage, which favours the psychological recovery of the patient. It is along these lines that the sentinel lymph node biopsy, which has significantly reduced the amount of axillary lymphadenectomies performed, was conceptualised. This technique, although less aggressive than axillary lymphadenectomy, is not totally free from possible complications and morbidity.

Breast ductal carcinoma in situ is an injury caused by malignant epithelial cells which respect the breast ducts basal membrane. With the basal membrane not being involved, there should be no axillary lymphatic affectation, which, on the contrary, could occur when dealing with infiltrating carcinomas. Nevertheless, axillary lymph affectation does happen to a certain percentage of the patients, thus conditioning diagnosis and treatment. It is precisely for that reason that sentinel lymph node biopsy has become such a powerful diagnostic and local staging tool, allowing us to identify patients with invasive cancer inside the in situ carcinoma, that otherwise would not be detected. Determining the groups of patients that would benefit from this procedure and, therefore, determining the subgroups in which it might be avoided is paramount to the evolution of breast cancer surgery.

Taking a real case as a starting point, a bibliographical research will be carried out, in order to analyse the opinion of the various research teams. We will be looking at the degree of usefulness of the biopsy, the features of the tumors and patients whose risk of lymphatic spreading is higher, as well as the impact on diagnosis and treatment of the lymph node damage.

1. Introducción y Objetivos

El término carcinoma ductal in situ es definido por la World Health Organization (WHO) como “una proliferación neoplásica de células epiteliales confinadas al sistema túbulo-lobulillar mamario y caracterizada por una sutil o marcada atipia citológica y la inherente, pero no necesariamente obligada, tendencia a la progresión hacia cáncer de mama invasivo” (1). Las células neoplásicas están confinadas en el interior de los túbulos mamarios, sin disrupción de la membrana basal de estos.

Es uno de los subgrupos de tumores mamarios que crece más rápidamente. La incidencia de CDIS se ha incrementado a lo largo del tiempo, sobre todo tras la introducción del screening (cribado) mamográfico generalizado (2) (3) (4).

Es un estadio en el continuo neoplásico en el cual la mayoría de los cambios que caracterizan el carcinoma invasivo ya están presentes (5). Lo que condiciona la progresión a invasión tumoral son cambios cuantitativos en la expresión de genes ya alterados, relacionados con la invasión, con la angiogénesis, adhesión, motilidad celular y composición de la matriz extracelular. Es un precursor no obligado de la mayoría de los cánceres invasivos de mama, ya que no todos los CDIS tienen el tiempo o las alteraciones genéticas necesarios para progresar a cáncer invasivo. Tampoco todos los cánceres invasivos tienen un componente de CDIS (6). Cuando el CDI tiene un componente de CDIS, su pronóstico mejora. La tasa de progresión varía en función de la biología intrínseca del tumor (5).

El sistema de clasificación TNM, creado y actualizado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), consideran que el CDIS es un tumor Tis, es decir, un cáncer no invasivo que, de no ser extirpado, puede desarrollar un carcinoma invasivo. CDIS significa que las células cancerosas se hallan en los ductos mamarios, pero no se han extendido más allá de la capa tisular en la que se originaron. Se considera un cáncer de mama estadio 0, también llamado cáncer no invasivo (Tis, N0, M0). Su última actualización corresponde al 13/03/2018 (7).

El estado de los ganglios linfáticos es el factor pronóstico y predictor de supervivencia más importante en el cáncer de mama, por lo que tiene importantes implicaciones en el manejo terapéutico (8). Los factores que tradicionalmente se han relacionado con un aumento del riesgo de progresión del CDIS hacia carcinoma invasivo son el grado nuclear, el tamaño y el efecto masa (clínico o radiológico); sin embargo, este es un tema controvertido (9).

Tradicionalmente, el tratamiento del cáncer de mama implicaba una gran actuación local, con grandes cirugías radicales, mutilantes y desfigurantes para la mujer. Con el tiempo, se vio que era posible una actuación local más limitada, surgiendo la cirugía conservadora de la mama. Del mismo modo, la cirugía sobre la axila ha ido haciéndose menos agresiva, sobre todo tras el desarrollo y globalización de la biopsia selectiva del ganglio centinela auspiciada por Veronesi et al. en el Instituto Europeo de Oncología de Milán (10). No deja de sorprender que una enfermedad a priori no invasiva (carcinoma ductal in situ o carcinoma intraductal) pueda tener una cirugía local más extensa y precisar de márgenes más amplios que su homólogo invasivo (carcinoma ductal infiltrante). Del mismo modo, también sorprende que tengamos que actuar sobre la axila para valorar su posible extensión local, consecuencia de la presencia de un componente (micro) invasivo en el seno del tumor in situ. Al no sobrepasar la membrana basal, no debería haber componente invasivo y, por tanto, no debería haber afectación linfática axilar,

que sí se podría producir en los tumores infiltrantes. Sin embargo, algunas pacientes sí la tienen, condicionando el estadio, el pronóstico y el tratamiento. Por ello, la BSGC se convierte en un arma diagnóstica no exenta de complicaciones (11).

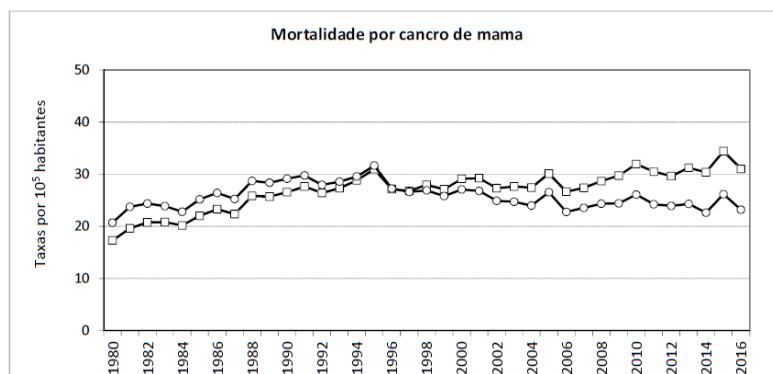
A partir de un caso real, se hará una revisión de la bibliografía para analizar:

1. La utilidad de biopsia selectiva del ganglio centinela.
2. Las características que suponen un mayor riesgo de diseminación linfática.
3. La incidencia sobre el pronóstico y tratamiento de la afectación ganglionar.
4. El componente genético u otros factores tumorales que predispongan a una mayor probabilidad de afectación axilar.
5. Si existe algún subtipo de carcinoma intraductal en el que podamos asegurar que no es posible la (micro)invasión y extensión linfática.
6. En qué consiste el procedimiento y cuáles son los usos y complicaciones de la biopsia selectiva del ganglio centinela, así como su papel en el manejo de las distintas opciones de terapéuticas (cirugía conservadora, mastectomía y cirugía oncoplástica), dilucidando la actuación del cirujano en todo este proceso.

A continuación, se introducen una serie de conceptos generales del CDIS, que serán posteriormente desarrollados en el epígrafe “Resultados”.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Datos del National Cancer Registry de Holanda demuestran que la incidencia global del cáncer de mama se incrementó entre 1990 y 2014, pasando de 103.4 a 153.2 casos por 100.000 mujeres. Este incremento se debe al aumento de casos de carcinoma intraductal y de cáncer de mama precoz; la incidencia de cáncer de mama localmente avanzado y metastático se mantuvo estable. La supervivencia entre 1990 y 2014 también se incrementó, pasando del 87 al 93 % para el cáncer de mama precoz, del 41 al 62 % para el localmente avanzado y de 6 al 9 % para el metastático. El número de pacientes afectados de carcinoma intraductal pasó de 2682 a 8869, esto es, un incremento del 231 %.



La proporción de mujeres diagnosticadas de cáncer de mama precoz (incluyendo carcinoma intraductal) se incrementó del 33 % en 1990 al 54 % en 2014 (12).

El cáncer de mama es una enfermedad prevalente en nuestra sociedad. En España, en 2016, suponía la segunda causa de muerte en mujeres, tras las enfermedades cerebrovasculares y por encima el cáncer de colon (13). En Galicia, el Programa de cribado poblacional se denomina Programa Galego de Detección Precoz do Cancro de Mama (PGDPCM), en el que participan el 81.7 % de las mujeres entre 50 y 69 años. La tasa bruta de incidencia en Galicia fue de 126.5 casos/100.000 habitantes y la tasa ajustada de 107.3 casos/100.00 habitantes en 2016 (último año disponible en la página web del Servizo Galego de Saúde). La tasa bruta de mortalidad en Galicia en 2016 fue de 31.0 fallecimientos/100.000 habitantes y la tasa ajustada fue de 23.2 fallecimientos/100.000 habitantes en el mismo año (14).

1.2. DIAGNÓSTICO

En la mayor parte de las pacientes (más del 90 %), el CDIS se presenta como una lesión no palpable. Por ello, la mayoría se detectan en mamografías de screening, aunque algunos aparecen como hallazgos en una biopsia de tejido mamario realizada por otra patología o alteración (5). La forma más frecuente de presentación mamográfica son las calcificaciones agrupadas (15).

Para llegar al diagnóstico definitivo es necesaria la realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG o corebiopsia) (15), que suele ser el método de elección para biopsiar la mama. Consiste en la extracción de una muestra del tejido sospechoso, por palpación o técnicas de imagen, mediante una aguja gruesa, que después será estudiada al microscopio por un patólogo (16) (17). La aguja es un tubo hueco de mayor grosor que la usada en la aspiración con aguja fina (diámetros 14G y 18G, respectivamente). Se puede conectar a un instrumento con resorte automático que mueve rápidamente la aguja hacia adentro y hacia afuera del tejido o a un dispositivo de succión para extraer un cilindro de tejido mamario. A menudo se extraen varios cilindros. Se realiza con anestesia local de forma ambulatoria, guiada por estereotaxia o por ecografía. La paciente debe permanecer inmóvil, en decúbito lateral, en sedestación o en decúbito prono sobre una camilla especial con aberturas para las mamas. Se infiltra anestesia local con una aguja fina en el lugar de la punción. Se hace una incisión milimétrica a través de la cual se introduce la aguja. Una vez extraída la muestra, se retira la aguja. No necesita sutura. El área se cubre con un apósito estéril, aplicando presión y frío sobre la misma para limitar el sangrado. Entre sus principales complicaciones se encuentran el sangrado, la tumefacción y los hematomas (17). Es preciso mencionar un tipo especial de BAG, la biopsia asistida por vacío (BAV), en la que se hace una pequeña incisión a través de la cual se introduce una sonda, guiada por técnicas de imagen, hasta la zona a biopsiar. Esta sonda posee en su interior un bisturí giratorio que secciona el tejido, tras lo cual se succiona, obteniendo un cilindro del mismo. Se suelen tomar varias muestras. Por lo general, este método extrae más tejido que la biopsia con aguja gruesa convencional (17). En ocasiones, en pequeñas lesiones de carcinoma intraductal, tras una BAV puede desaparecer totalmente la lesión.

El proceso diagnóstico de los tumores de mama y sus sucesivos pasos son los explicados en la “Figura 2”, correspondiente a la dinámica de la VR de mama en el CHUS.

1.2.1. Vía rápida del cáncer de mama (Complejo Hospitalario Universitario de Santiago)

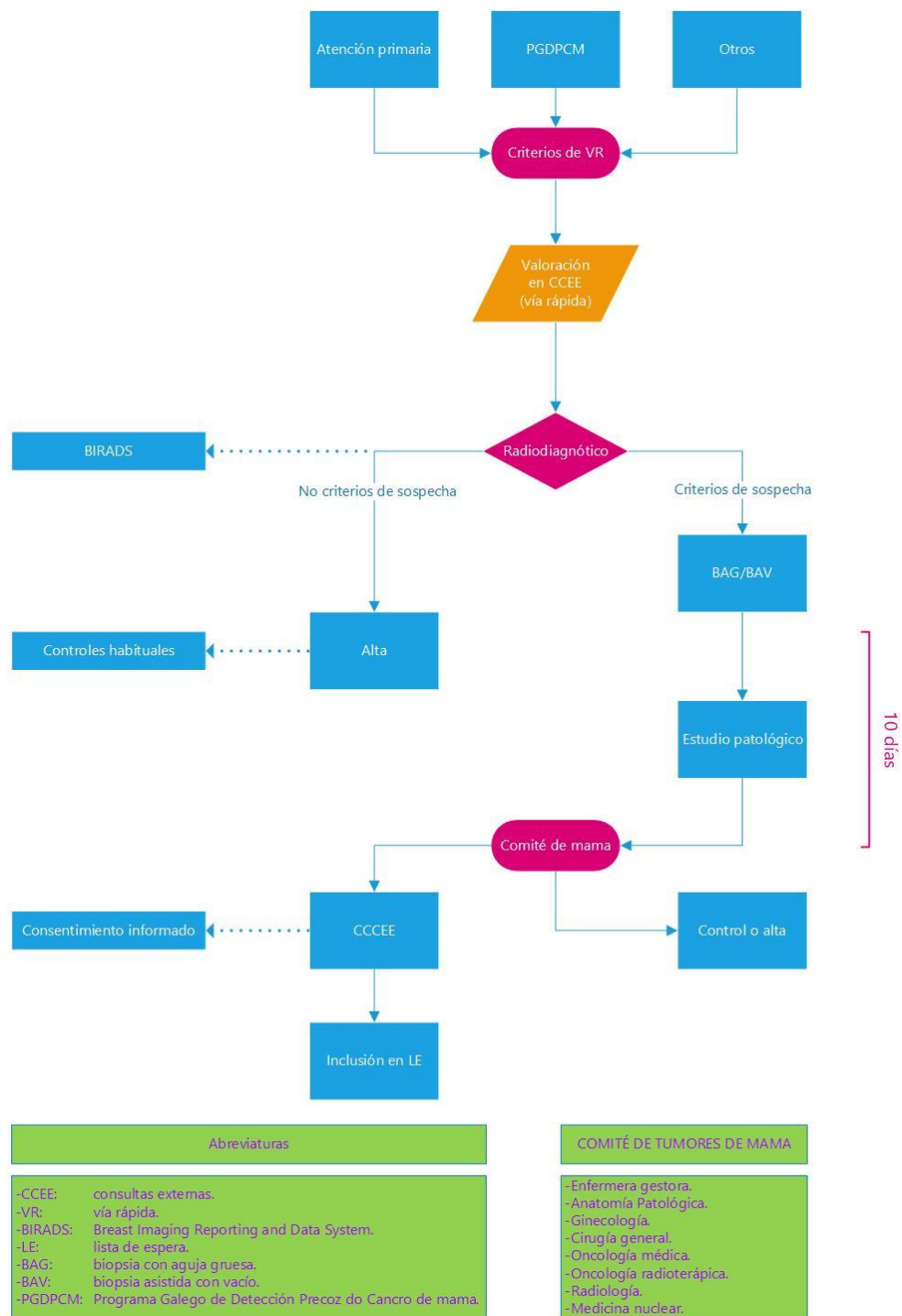


Figura 2: Vía Rápida del cáncer de mama en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago

1.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

1.3.1. Tamaño

Variable, desde pocos milímetros (puede desaparecer tras BAV), hasta afectación de un segmento mamario completo, o incluso de varios cuadrantes (carcinoma multicéntrico) (15).

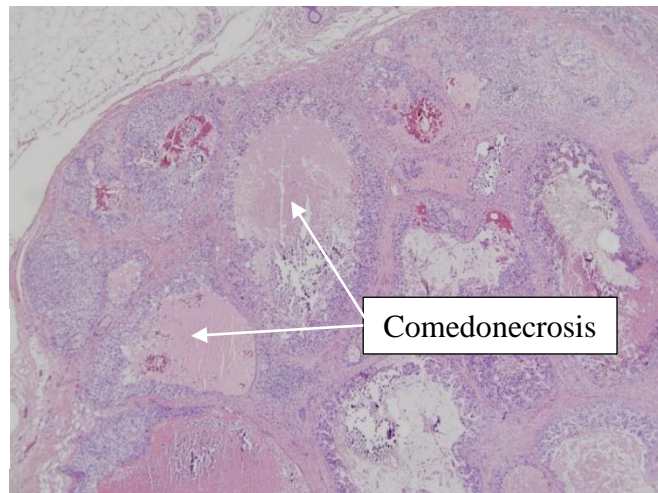
1.3.2. Grado nuclear

Por su grado nuclear, el CDIS, puede ser de alto, medio o bajo grado (15).

1.3.3. Patrón arquitectural

Puede formar distintos patrones: cribiforme, micropapilar, papilar, sólido, plano o tipo comedo (15). En la mayoría de los casos (62%), está compuesto por una mezcla de diversos patrones arquitecturales, seguido en frecuencia por el CDIS de tipo sólido (31%) (15).

Figura 3: Imagen de CDIs de tipo sólido con comedonecrosis (necrosis en el centro del ducto). Hematoxilina-eosina 10x



1.3.4. Necrosis

Presencia de restos cariorréticos y células fantasma en la imagen histológica del tumor. Puede afectar a la zona central de un ducto, denominándose comedonecrosis, o ser puntual. Es preciso señalar el término comedocarcinoma, que hace referencia a aquellos carcinomas ductales in situ con extensa necrosis central y presentación de un material amorfo, constituido por células cancerosas necróticas, dentro de los ductos afectados por la enfermedad. Se correlacionan con CDIS de mayor grado, ya que la necrosis es un signo del rápido crecimiento del tumor. (15) (18).

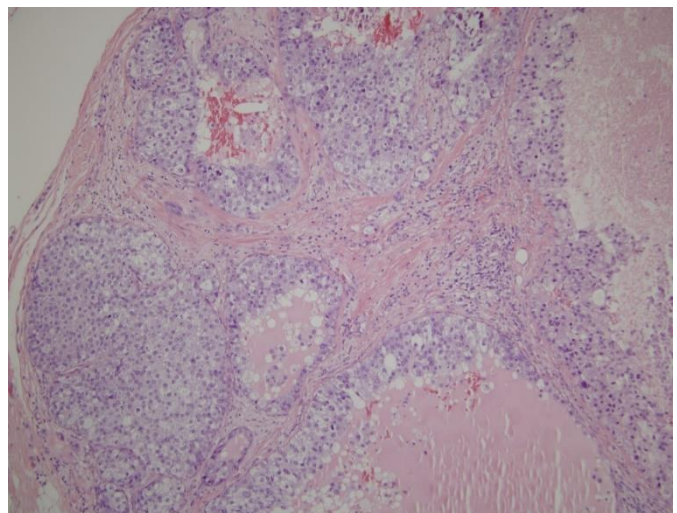


Figura 4: CDIS tipo sólido. Obsérvese la necrosis en el interior de los ductos. Hematoxilina-eosina 10x

1.3.5. Subtipos histopatológicos

En líneas generales, se puede clasificar el CDIS en tres grandes grupos: de bajo, medio y alto grado. Estos últimos presentan una serie de características que permiten distinguirlos, como son: alto grado nuclear, presencia de necrosis central, arquitectura sólida o micropapilar, poca o nula polarización celular y calcificaciones pleomórficas. En estos tumores de alto grado se pueden encontrar, además, proliferación fibroblástica, angiogénesis, inflamación crónica y depósitos de colágeno en el estroma periductal (15).

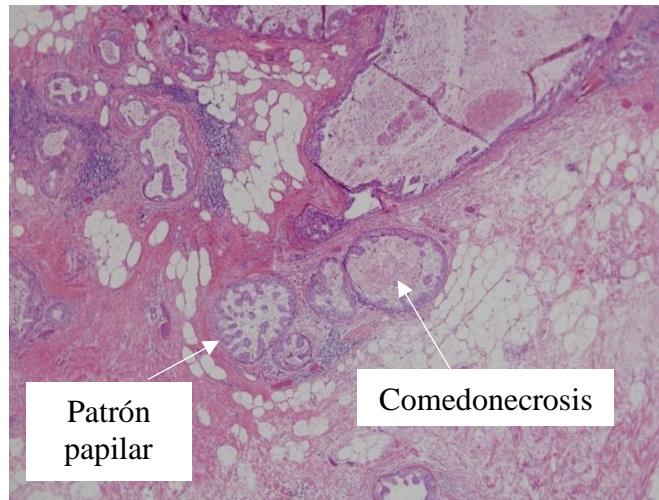


Figura 5: CDIS micropapilar. Obsérvese la intensa comedonecrosis. Hematoxilina-eosina 4x

1.3.6. Perfil inmunológico

Una técnica de inmunohistoquímica es un método de laboratorio en el que se usan anticuerpos para determinar si hay ciertos antígenos (marcadores) en una muestra de tejido. Por lo general, los anticuerpos van unidos a un enzima o a un tinte fluorescente. Cuando los anticuerpos se unen al antígeno en la muestra de tejido, se activa el enzima o el tinte y se observa el antígeno al microscopio. Se usan para ayudar a diagnosticar enfermedades como el cáncer y para ayudar a diferenciar distintos tipos de cáncer (19). En el CDIS se puede utilizar para valorar la expresión de receptores de estrógenos (RE), receptores de progesterona (RP) y de la proteína Her-2. Los receptores de estrógenos y progesterona son proteínas que se encuentran en la membrana, tanto de las células mamarias normales como de algunas cancerosas, que se unen, respectivamente, a estrógenos y progesterona, dependiendo de ellas para crecer. Las células cancerosas mamarias pueden presentar ambos, uno o ninguno de estos receptores: los cánceres de mama que presentan receptores de estrógenos se denominan “cánceres positivos para receptores de estrógenos” (RE-positivo), los que tienen receptores para la progesterona, “cánceres positivos para receptores de progesterona” (RP-positivo) y los que no presentan ninguno de ellos, “cánceres receptor de hormonas negativos o RH (-)”. La importancia clínica de lo anteriormente expuesto reside en que la presencia o no de estos receptores condiciona el manejo terapéutico de los pacientes, ya que, si son positivos para receptores hormonales se podrá utilizar la terapia hormonal (bloqueadores de receptores o inhibidores de la aromataasa) como parte del tratamiento. Tanto a los carcinomas invasivos como a los carcinomas in situ se les debe realizar pruebas de inmunohistoquímica para detectar la presencia de estos receptores hormonales en sus células, ya sea en una muestra de la biopsia o de la pieza de excisión quirúrgica.

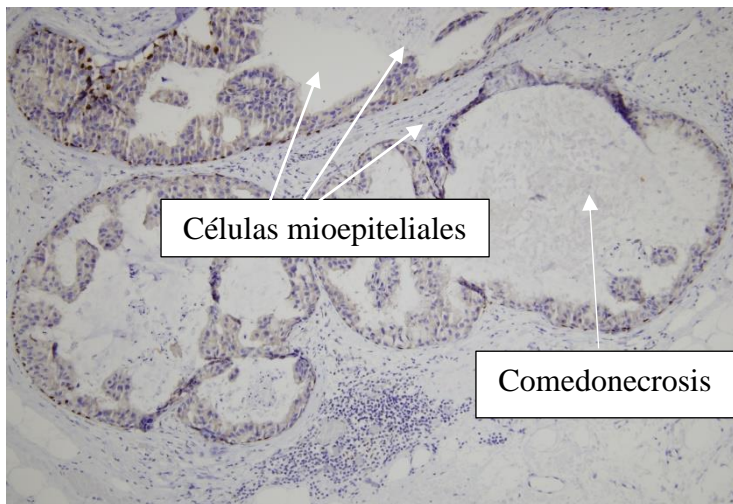


Figura 6: CDIS micropapilar. Con inmunohistoquímica para p63 se pone de manifiesto la presencia de células mioepiteliales.

Her-2 es una proteína situada en la membrana de las células mamarias que promueve su crecimiento. Sus niveles se encuentran aumentados en algunas células cancerosas, que se denominan Her2-positivas. Estos cánceres tienden a crecer y a propagarse más rápido que otros tipos de cáncer de mama. Para detectarla se realizan pruebas a una muestra obtenida mediante biopsia o cirugía, ya sea con las pruebas de inmunohistoquímica (IHQ) o con hibridación in situ con fluorescencia (FISH). El cáncer se

considera Her-2 positivo si el resultado del Herceptest es 3+. Este es una técnica de IHQ que permite identificar la sobreexpresión de Her-2, basándose en el porcentaje células inmunoteñidas, el patrón de tinción y la intensidad de la misma, informando los resultados como 0, 1, 2 o 3+. Los tumores Her-2 positivos responden al tratamiento con fármacos biológicos que tienen como diana la proteína Her-2: trastuzumab y pertuzumab (20). Los tumores infiltrantes con receptores hormonales se denominan tumores luminales, pudiendo ser A o B en función de su índice de proliferación celular. Si, además, el tumor es Her-2 positivo, será necesariamente clasificado como luminal B Her-2 positivo. Si expresa el receptor Her-2 y los receptores hormonales son negativos, el tumor es Her-2 puro o Her-2 enriquecido. Se denominan tumores “triple negativos” los que no expresan ninguno de estos receptores y en los que, por tanto, no son efectivos estos tratamientos, debiendo ser tratados mediante quimioterapia “clásica”.

1.3.7. Perfil molecular

Las mutaciones más frecuentes en los CDIS de bajo grado son deleciones de 16q, 1q y 16p, apareciendo en, respectivamente, el 80, 75 y 50 % de los casos (21). “p” y “q” es la nomenclatura que se utiliza para referirse, respectivamente, a la posición en el brazo corto o brazo largo de un cromosoma. En los carcinomas de alto grado, las células presentan aneuploidía (un número de cromosomas que no es múltiplo exacto del número haploide, 23 cromosomas en el ser humano, debido a déficit o exceso de cromosomas), cariotipos complejos y gran variedad de alteraciones genéticas, destacando pérdida de 8q, 9p, 11q, 13q, 17q, 22q y ganancia de 8q en un 80 % de los casos, 1q en un 60 % y 17q (21).

1.4. DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

1.4.1. Carcinoma lobulillar in situ

El carcinoma lobulillar in situ es un tumor no infiltrante que afecta a los acinos mamarios, formado por una proliferación atípica de células acinares monomórficas y no cohesivas que se expanden por las unidades ductolobulillares terminales de la mama, siendo un precursor de cáncer invasivo. Se considera más un marcador de riesgo que una verdadera neoplasia. Para diferenciar estas dos entidades, se debe tener en cuenta que orientan hacia CLIS

la no cohesión celular y la presencia de vacuolas intracitoplasmáticas. Son sugestivos de CDIS la cohesión y polarización de las células, la ausencia de vacuolas intracitoplasmáticas y la formación de microacinos focales. En casos en que el diagnóstico es dudoso, se puede recurrir a la tinción inmunohistoquímica de E-cadherina, presentando el CDIS positividad lineal en la membrana basal y negatividad el CLIS (15).

1.4.2. Carcinoma invasivo

Algunos carcinomas invasivos, como el cribiforme o el adenoide quístico, simulan un carcinoma intraductal y viceversa. Para diferenciarlos es de utilidad la IHQ para marcadores mioepiteliales: el CDIS presenta una matriz extracelular rodeando las agrupaciones de células neoplásicas; su ausencia sugiere un carcinoma invasivo (15). Una excepción a lo expuesto es la adenosis microglandular (MGA), lesión benigna formada por glándulas desprovistas de mioepitelio, que presentan un patrón infiltrativo y poco estructurado. Tanto el CDIS como el carcinoma invasivo se asocian de forma frecuente con ella, llegándose a afirmar que se es una lesión precursora no-obligada (22). En estos casos, tanto la MGA como los carcinomas asociados tendrán un fenotipo triple negativo (23).

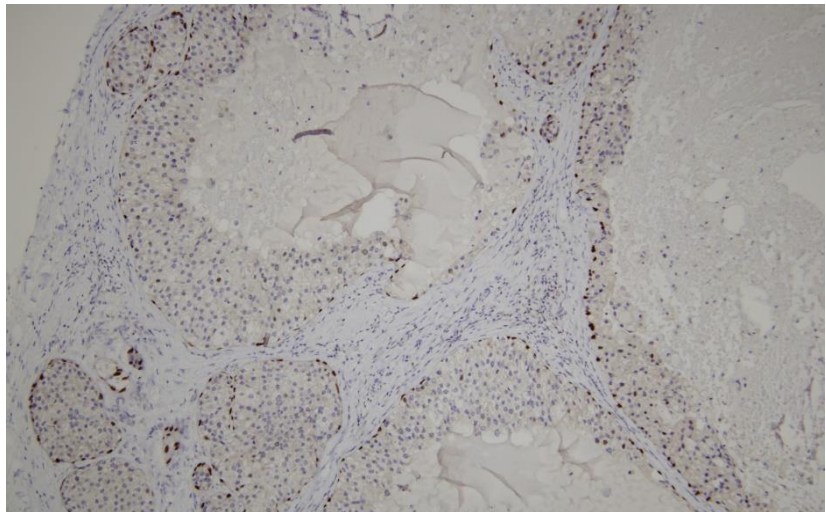


Figura 7: Con inmunohistoquímica se ponen de manifiesto las células mioepiteliales con p63 (son las células que rodean los ductos y presentan tinción nuclear). Inmunohistoquímica 10x

1.4.3. Carcinoma microinvasivo (mi)

El carcinoma microinvasivo (DCISM) es un CDIS con focos de invasión que miden 1mm o menos (supone menos del 1% de los carcinomas invasivos). Para identificarlo son de utilidad las tinciones de queratina. En la clasificación de la AJCC se designa como T1mic, teniendo peor pronóstico que un CDIS puro, pero mejor que un tumor T1 (24).

1.4.4. Adenosis esclerosante

Forma de adenosis caracterizada por arquitectura lobulocéntrica y proliferación estromal y glandular, en la que el componente estromal comprime y distorsiona las estructuras glandulares mamarias y que, en ocasiones, se puede asociar a un CDIS. En estos casos puede simular un carcinoma invasivo, radiológica e histológicamente. Para diferenciarlas son de utilidad las técnicas de inmunohistoquímica, que permiten demostrar la presencia de células mioepiteliales, lo que sugeriría un CDIS. En ocasiones puede ocultar un carcinoma invasivo (25).

1.4.5. Adenosis microglandular (AMG)

Afección benigna de la mama en la que los lobulillos están agrandados y hay más glándulas de lo normal (26). Se detecta mediante biopsias que se realizan en mamas con quistes o fibrosis. Es una lesión rara que se considera un precursor no-obligado de carcinomas de tipo basal-like. Se asocia a carcinomas invasivos hasta en 20-30 % de los casos (27).

1.4.6. Hiperplasia ductal atípica (HDA)

Proliferación en los ductos mamarios de células atípicas al microscopio. A pesar de no ser una enfermedad maligna, se considera un precursor canceroso no-obligado tanto de carcinomas invasivos como no invasivos (28).

1.5. TRATAMIENTO DEL CDIS

Generalmente existen varias opciones de tratamiento en una misma paciente, siendo rara la existencia de un único posible manejo, lo que dificulta en ocasiones, la estrategia terapéutica (5). Es muy importante el proceso de consentimiento informado, que debe cumplir todos los preceptos legislativos, dadas las implicaciones pronósticas, terapéuticas y sobre la imagen corporal que puede tener la elección de una u otra técnica (29). Existen múltiples opciones de tratamiento, que van desde la no cirugía, tumorectomía simple (26.5%), tumorectomía y radioterapia (43%), mastectomía unilateral con BSGC (23.8%) y mastectomía bilateral con BSGC bilateral (4.5%) (4).

1.5.1. Cirugía conservadora

Es el tratamiento de elección en las pacientes con CDIS. Sin embargo, no está indicada en todos los casos, ya que, en ocasiones, la tasa de recurrencias locales sería muy elevada, por lo que la mastectomía con o sin reconstrucción resulta más conveniente. La probabilidad de recurrencias locales es mayor en pacientes jóvenes, en tumores de gran tamaño, con características anatomopatológicas sugestivas de alto grado y resecaos con márgenes deficientes, tal y como recoge el Índice Pronóstico de Van Nuys.

Diversos ensayos clínicos han demostrado que la excisión local (tumorectomía) y posterior radioterapia, en casos con márgenes negativos, presenta una tasa de control de recurrencias locales excelente. Hay que tener en cuenta que son pocos los CDIS que recurren o progresan a cáncer invasivo al ser tratados mediante excisión aislada, y la radioterapia no deja de ser una terapia agresiva. En los casos en los que tras la excisión se realiza radioterapia, la tasa de recurrencias locales es menor que en aquellos en los que se practica una excisión aislada. Sin embargo, ningún estudio logró identificar los subgrupos de pacientes en los que el beneficio era lo suficientemente pequeño como para afirmar que se podría realizar excisión aislada sin riesgo. Actualmente, tanto los estudios realizados como la medicina basada en la evidencia sugieren que todas las pacientes en las que se practique tratamiento conservador deben ser tratadas posteriormente con radioterapia (5).

1.5.1.1. Índice pronóstico de Van Nuys

Para calcular el riesgo de recurrencias locales en los carcinomas intraductales y orientar así el tratamiento, surgió el Índice Pronóstico de Van Nuys (5), creado en 1995, haciendo referencia al grado nuclear y a la presencia o no de comedonecrosis (30). Estos dos parámetros, aunque reflejan la biología del tumor, no son suficientes para guiar la toma de decisiones sobre el tratamiento de estas pacientes. Cobran así importancia la anchura de los márgenes de resección y el tamaño del tumor, al reflejar la adecuación del tratamiento quirúrgico, la extensión de la enfermedad y la probabilidad de existencia de enfermedad residual (5). Teniendo en cuenta los tres predictores pronósticos: tamaño, márgenes y clasificación patológica, se estableció un score que puntuaba 1 a las lesiones con mejor pronóstico y 3 a aquellas con el peor. Se crearon tres subgrupos dentro de cada uno de estos parámetros, utilizando la recurrencia local como marcador de fracaso del tratamiento. En 2001, en la Southern California University, realizó un análisis multivariante con el que se concluyó que la edad de las pacientes era un factor pronóstico independiente y debía ser añadido al Índice Pronóstico de Van Nuys previo, como un parámetro más, otorgando mayor puntuación a menor edad. Teniendo esto en cuenta, los

puntos de corte para las distintas puntuaciones son los reflejados en la “Tabla 1”. Cada parámetro predictor de recurrencias locales (tamaño, márgenes, clasificación anatomopatológica y edad) se puntúa del 1 al 3.

Score	1	2	3
Tamaño (mm)	≤15	16-40	≥41
Márgenes (mm)	≥10	1-9	<1
Clasificación anatomopatológica	No-alto grado sin necrosis	No-alto grado sin necrosis	Alto grado con o sin necrosis
Edad (años)	≥61	40-60	≤39

Tabla 1: Índice Pronóstico de Van Nuys (IPVN)

Sumando las puntuaciones de estos cuatro factores, obtendremos la puntuación total, siendo la fórmula del mismo: USC/IPVN = score de clasificación patológica + score de margen + score de tamaño + score de edad. La puntuación varía entre 4 y 12 puntos: las pacientes con características más favorables presentarían una puntuación de 4 y, por el contrario, una puntuación de 12 aquellas con parámetros más desfavorables (Tabla 2).

Características	4 puntos	12 puntos
Grado	bajo	alto
Tamaño	pequeño	mayor
Resección	correcta	deficiente
Edad	mayor edad	jóvenes

Tabla 2: Puntuación en el IPVN

La probabilidad de recurrencia aumenta cuanto mayor sea la puntuación. Este índice se puede utilizar como punto de partida en las pautas de tratamiento, basándose, como ya fue expuesto, en la probabilidad de recurrencia local de cada caso (Tabla 3).

Puntos	Manejo terapéutico
4-6	Excisión aislada
7-9	Excisión y radioterapia
10-12	Mastectomía

Tabla 3: Manejo terapéutico en función de la puntuación del IPVN

Sirve como mera guía para la discusión del tratamiento con la paciente pero, ni otorga indicaciones absolutas, ni sustituye a la información previa al consentimiento de la paciente.

1.5.1.2. Motivos para considerar la excisión aislada

Es una técnica de considerable prevalencia. Como el CDIS es una lesión no invasiva y que no metastatiza, una excisión completa debería curar a la paciente sin realizar ninguna otra terapia. Además, la mayoría de los carcinomas ductales in situ son unicéntricos, afectando únicamente a un segmento mamario, por lo que la resección resulta viable. La radioterapia disminuye la probabilidad de recidiva local.

Las guías de la NCCN, consideran la RT como parte del tratamiento primario, excepto en casos en que se realice mastectomía y en casos de bajo riesgo. La WBRT (Whole Breast Radiotherapy) tras la tumorectomía reduce las tasas de recurrencia un 50 %. La mitad de las recurrencias son invasivas y, la otra mitad, de nuevo CDIS. Determinados factores determinan el riesgo de recurrencia local: masa palpable, tamaño grande, alto grado, márgenes cercanos o afectos y edad menor de 50 años. Si la paciente y el cirujano ven el riesgo bajo, la paciente podría ser tratada con excisión simple. Del mismo modo, algunas pacientes seleccionadas pueden ser apropiadas para APBI (Accelerated Partial Breast Irradiation) si cumplen los criterios definidos en el ensayo RTOG 9804, que incluye CDIS detectado en programas de screening, grado nuclear intermedio o bajo, tamaño tumoral ≤ 2.5 cm y resección quirúrgica con márgenes > 3 mm (31).



Figura 9: Tumorectomía en un CDIS. Imagen postoperatoria tras cirugía conservadora

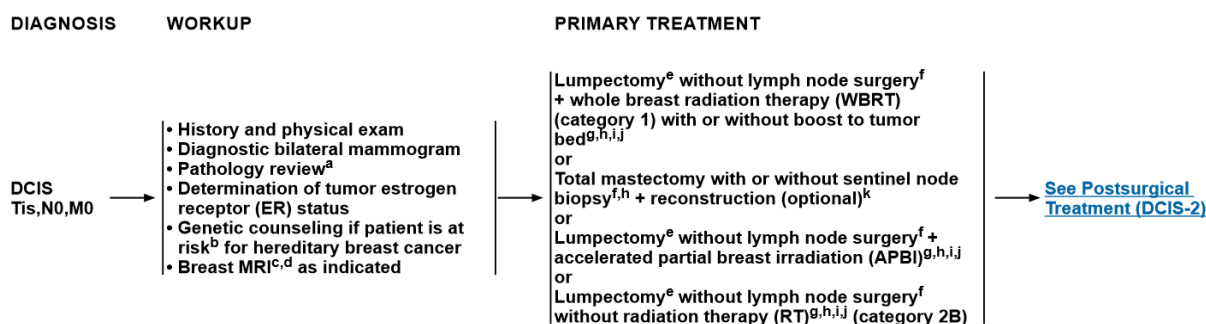


Figura 8: tratamiento del CDIS (NCCN) (31)

1.5.1.3. Potencial daño causado por la radioterapia

La RT tiene inconvenientes y efectos adversos. Es una técnica costosa y consume tiempo. Algunas pacientes presentan efectos colaterales, siendo frecuente la neumonitis secundaria, y otros más graves, como patología cardiovascular o cáncer de pulmón, que pueden aumentar la mortalidad. También puede producir fibrosis tisular, provocando cambios en la piel y en la mama, lo que dificulta el seguimiento mamográfico de las pacientes y la detección de recurrencias locales, retrasando el diagnóstico de las mismas, y dificultando la realización futura de una mastectomía con reconstrucción, si fuese necesaria. Además, si se realiza radioterapia en un CDIS, no se podrá usar en una futura recurrencia invasiva. El seguimiento de las guías y la adecuada selección de las pacientes es clave para una indicación segura, buscando incrementar la relación beneficio/riesgo (5).

1.5.1.4. Recurrencias

En un estudio en que se evaluaban las tasas de recurrencia en pacientes sometidas o no a radioterapia, se vio que, en el primer grupo, presentaron recurrencias el 34 %, mientras en el segundo, un 53 % ($p=0.01$). El tiempo medio de recurrencia tras la excisión fue de 23 meses en las no sometidas a radioterapia y de 58 ($p=0.01$) en las sí tratadas con RT. La mitad de las recurrencias se presentan como CDIS y la otra mitad como CDI (5). Warren et al. (32), al realizar un estudio retrospectivo sobre los resultados a largo plazo de pacientes tratadas con

cirugía conservadora y radioterapia adyuvante, concluyeron que la incidencia acumulada de recurrencias locales fue muy baja, del 1.5 % a los 10 años, siendo más frecuente la aparición en forma de cáncer de mama contralateral (7.9 %) y como segundo tumor extramamario (4.5 %).

1.5.2. MASTECTOMÍA

Existen datos que indican la necesidad de mastectomía en pacientes tratadas de forma conservadora en las que, incluso con radioterapia adyuvante, el riesgo de recurrencia sea muy alto. La mastectomía es la opción terapéutica más eficaz para la prevención de recurrencias locales, apareciendo estas tan solo en el 1 % de los casos. La tasa de mortalidad es cercana al 0 %. Sin embargo, en términos de supervivencia, el beneficio que aporta es solamente teórico. Está indicada en dos situaciones, CDIS multicéntrico y casos en los que la lesión es monocéntrica pero demasiado grande para una excisión con márgenes libres y resultado estético aceptable (relación mama/tumor desfavorable).



Figura 10: imagen postoperatoria tras mastectomía derecha e implantación de un expansor Motiva® Becker™. Obsérvese la asimetría entre ambas mamas, que puede precisar una simetrización contralateral futura

En pacientes con positividad para genes relacionados con el cáncer de mama (BRCA1, BRCA2) y con CDIS, se suele considerar la realización de una mastectomía bilateral y ooforectomía, aunque esta situación no supone una contraindicación para cirugía conservadora. BRCA1 y BRCA2 son genes que producen proteínas supresoras de tumores, que reparan el ADN celular dañado. Si alguno de estos genes está mutado, no se podrá realizar una correcta reparación del DNA, por lo que las células tendrán una mayor probabilidad de presentar alteraciones genéticas que puedan resultar en cáncer. Las mutaciones heredadas de estos genes aumentan el riesgo de presentar cáncer de mama y de ovario, entre otros (33).

Es necesario tener en cuenta que la mastectomía no deja de ser una opción terapéutica agresiva, por lo que, en la actualidad, existe una tendencia a la conservación mamaria incluso en carcinomas invasivos, sobre todo al tratar a mujeres previamente sanas en las que el carcinoma ductal in situ es un hallazgo mamográfico (5). De hecho, para tratar determinados tumores extensos en los cuales el resultado estético de la cirugía tradicional podría ser cuestionable, se ha desarrollado conceptualmente la cirugía oncoplástica, que permite la extirpación amplia del tumor con remodelación mamaria en el mismo acto, con resultados estéticos y oncológicos muy aceptables, facilitando incluso la administración de RT postoperatoria. Las mismas técnicas permiten la simetrización simultánea o diferida de la mama contralateral para evitar la desigualdad estética entre ambas mamas. La mastectomía por CDIS debe asociar BSGC (31), debido a la disrupción del drenaje linfático que provoca, lo que conlleva que la realización futura de la BSGC en estas condiciones sea imprecisa y técnicamente desafiante (4).

1.5.3. CIRUGÍA ONCOPLÁSTICA

Combina principios oncológicos con técnicas de cirugía plástica. Comenzó a ser utilizada en los 80 por dos cirujanos europeos, el Dr. Audretsch, en Düsseldorf y el Dr. K B. Clough, en

París (34). Pretende resecar la lesión de forma completa con márgenes adecuados, con un buen resultado estético y en un solo tiempo quirúrgico. Es de especial utilidad en el carcinoma intraductal, aunque también se puede utilizar en pacientes con carcinomas invasivos. Necesita la coordinación de un equipo multidisciplinar que cuente con un cirujano general, un radiólogo, un patólogo y, en ocasiones, un cirujano plástico (5). En el CHUS, las técnicas oncoplásticas son realizadas por el cirujano general, si bien en el Comité de Tumores de Mama también participan los cirujanos plásticos, que colaboran, sobre todo, con el Servicio de Ginecología. Para realizar este tipo de intervenciones se han de seguir una serie de pasos. La planificación preoperatoria debe incluir mamografía, ecografía (de ambas mamas y axilas), biopsia de ganglios sospechosos, RMN mamaria, relación tamaño del tumor/mama, historia familiar y consejo genético, si procede. Durante la cirugía debe realizarse la excisión del tumor, llevando a cabo la reconstrucción mamaria ipsilateral y adecuando la simetría de la mama contralateral (5). Existen numerosas técnicas, entre las que podemos destacar, en el polo superior: semiluna, batwing, hemibatwing; en el polo inferior: triángulo, trapezoide, reducción. En cualquier segmento: radial (elipse), etc. Determinadas técnicas y patrones tienen nombre propio, como el patrón reductor de Wise, mamoplastia vertical, mamoplastia horizontal, Grisotti, mamoplastia circular (“round-block”), etc. (5).

1.5.4. POST-TRATAMIENTO

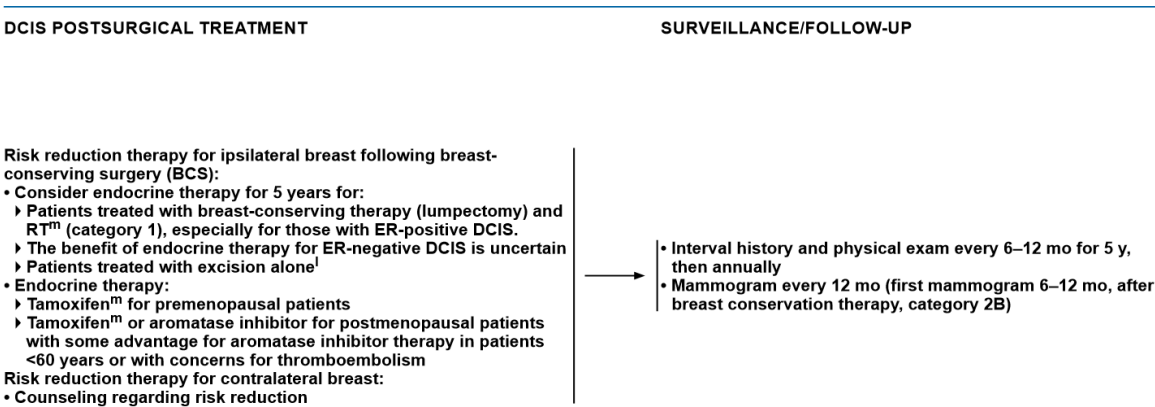


Figura 11: tratamiento y vigilancia postoperatorios del CDIS (NCCN) (31)

Tras la cirugía y RT (en su caso), el seguimiento debe ser el referido en la figura 11. Se debe considerar la reducción del riesgo con terapia hormonal (tamoxifeno o inhibidor de la aromatasa) en pacientes con RE positivos o tratadas con tumorectomía simple.

2. Material y métodos

2.1. BÚSQUEDA BIBLIOGRÁFICA

La búsqueda bibliográfica se ha realizado a través de:

1. PUBMED (disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)
 - (a) Fechas: búsqueda al inicio del proyecto y revisión el 17.4.2020.
 - (b) Estrategias de búsqueda:
 - (i) Descriptores: ductal carcinoma in situ AND sentinel node biopsy.
 - (ii) La búsqueda bibliográfica se limitó temporalmente a los últimos 5 años.
 - (iii) Idioma, se seleccionaron publicaciones en inglés y español.
 - (iv) Filtros:
 1. Humanos.
 2. Adultos: + 19 años.
 3. Categoría de revistas: todas.
 4. Tipo de artículos: todos.
- (2) SCOPUS (disponible en <https://www.scopus.com/home.uri>)
 - (a) Fechas: búsqueda al inicio del proyecto y revisión el 17.04.2020.
 - (b) Estrategias de búsqueda:
 - (i) Descriptores:
 1. Ductal carcinoma in situ AND sentinel node biopsy.
 2. Filtros: medicine.
- (3) WEB OF SCIENCE (disponible en https://login.webofknowledge.com/error/Error?PathInfo=%2F&Error=IPError&_ga=2.256518671.562331674.1495718863-592061186.1495718422)
- (4) Fechas: búsqueda al inicio del proyecto y revisión el 17.04.2020.
- (5) Estrategias de búsqueda:
 - (a) Descriptores: Ductal carcinoma in situ AND sentinel node biopsy.

Tras la lectura de los resúmenes (abstracts) de los artículos resultantes de las búsquedas, se procedió a la selección de los estudios a incluir y, posteriormente, a la revisión manual selectiva de la bibliografía referida en los mismos. Se incluyen también alguna de las referencias bibliográficas citadas que se consideran de especial importancia. Las fotografías correspondientes a la técnica de BSGC, a las cirugías y a las exploraciones radiológicas y de las técnicas de Anatomía Patológica han sido obtenidas con permiso de las pacientes. Se ha mantenido la confidencialidad y el anonimato en todo momento.

2.2. TÉCNICA DE LA BIOPSIA SELECTIVA DEL GANGLIO CENTINELA (BSGC)

2.2.1. Consideraciones previas

La linfadenectomía axilar es un procedimiento importante en el tratamiento del cáncer de mama y en su estadificación pronóstica. Sin embargo, el aumento del número de casos de cáncer de mama diagnosticados precozmente condujo a un importante número de disecciones axilares en las que los ganglios axilares estaban libres de enfermedad. Veronesi et al., del European Institute of Oncology, de Milán, publicaron en The Lancet, en junio de 1997 (10), su ya clásico

artículo “*Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes*”, en el que demostraron que a partir del ganglio centinela se podía predecir de forma precisa el estatus nodal axilar en el 97.5% de los casos y en el 100% de los casos en tumores menores de 1.5 cm de diámetro. Encontraron que en el 38% de los casos en los que había afectación metastásica axilar, el único ganglio positivo era el centinela. Para realizar la técnica, realizaron el día previo una inyección subcutánea sobre el área del tumor de albúmina sérica marcada con tecnecio 99. Se obtuvieron imágenes escintigráficas de la axila y de la mama a los 10 minutos, 30 minutos y a las tres horas. Se marcó en la piel axilar la zona donde se localizaba el ganglio centinela, lo que permitía la extirpación del ganglio a través de una pequeña incisión. Posteriormente, para realizar la comparación, realizaron una disección axilar completa.

Actualmente, la técnica para la detección del ganglio centinela es similar. En algunos casos, para facilitar la localización axilar del ganglio/los ganglios, se añade, antes de la intervención, la infiltración subdérmica o periareolar de un colorante, normalmente azul de metileno o similar. El método estándar actual para el estadiaje de los ganglios axilares en pacientes con cáncer de mama es todavía la BSGC con un radioisótopo (linfogammagrafía con un coloide marcado con tecnecio), colorante azul o ambos (técnica dual). Sin embargo, tanto el colorante azul como el radioisótopo, presentan algunos problemas. El colorante azul puede provocar reacciones alérgicas, necrosis cutánea o efecto “tattoo”. El tecnecio 99m tiene una vida media corta, implicando la necesidad de programar la cirugía y limitando su disponibilidad en centros distantes; además, los radioisótopos pueden provocar problemas de manejo, como necesidad de entrenamiento del staff, requisitos legislativos y ansiedad en algunas pacientes relacionada con la radiación. Estas desventajas han llevado al desarrollo de métodos alternativos como fluorescencia con verde de indocianina, nanopartículas de óxido de hierro superparamagnético, colorante azul índigo carmín, ecografía intraoperatoria, ecografía usando microburbujas y tatuaje con una suspensión de carbón negro estéril (35). Sin embargo, describiremos la técnica de BSGC tal como se realiza en el Complejo Hospitalario Universitario de Santiago, infiltrando el día previo un radioisótopo marcado con tecnecio 99m, acompañada o no de infiltración preoperatoria de azul patente V (Bleu Patenté V).

2.2.2. Técnica

Debe evitarse la anestesia local, dado que puede distorsionar la migración del marcador. Si la inyección se hace antes de la anestesia, el paciente debe asumir la posición supina para evitar las consecuencias de un desvanecimiento indeseado. Normalmente la inyección se realiza una vez anestesiado el paciente, antes de que los cirujanos se laven para la cirugía.

La inyección del marcador se realiza en el Servicio de Medicina Nuclear el día previo a la cirugía. La inyección puede ser peritumoral, a 1 cm del tumor, intratumoral, intradérmica, subdérmica, subareolar o combinaciones de las anteriores. El radiotrazador es la única manera de localizar el ganglio centinela antes de la incisión y puede identificar ganglios centinela fuera de la axila (mamarios internos, supraclaviculares, tiroideos...). La exposición a la radiación es mínima incluso para el cirujano que lleva a cabo la cirugía.

El colorante azul se infiltra del mismo modo que el radiotrazador, cinco minutos antes de la cirugía para las lesiones de los cuadrantes externos, y 10-15 minutos antes en las de los

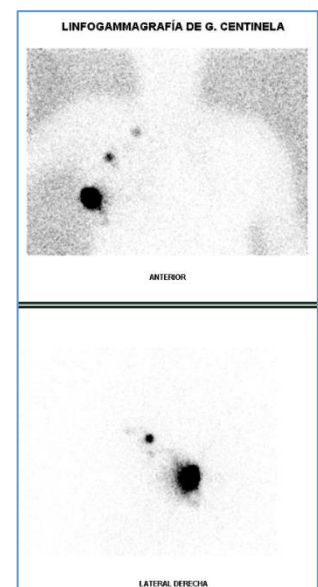


Figura 12:
linfogammagrafía en un
caso de CDIS

cuadrantes internos. Si han pasado más de 20 minutos desde la inyección, habría que considerar inyectar una nueva dosis.



Figura 13: infiltración subareolar preoperatoria de Azul Patente V

Debe informarse al anestesta de que se está realizando la inyección, ya que puede provocar un descenso en la saturación de oxígeno del paciente. Del mismo modo, el personal de despertar y los familiares deben ser advertidos, dado que la saturación puede continuar siendo baja y el paciente puede parecer cianótico. Se han descrito reacciones alérgicas graves, algunas varias horas después.

El anestesta debe estar

alerta por si se produjese una elevación de las presiones de la vía aérea y el cirujano debe estar atento ante la aparición de un rash azul. La mayoría de las reacciones alérgicas pueden evitarse no usando colorante azul en pacientes con alergias conocidas a cosméticos que contienen tintes azules.

En el CHUS, la sonda gamma la maneja el especialista en Medicina Nuclear. En otros centros, es el cirujano el que maneja la sonda, en algunos casos dotada de un emisor Bluetooth. Si la zona de difusión del trazador alrededor de la inyección contacta con las zonas portadoras de nódulos en la axila, la localización del ganglio centinela verdadero puede verse dificultada. De hecho, en algunos ensayos clínicos multicéntricos, los nódulos centinela falsamente negativos se deben a inyecciones peritumorales en el cuadrante súpero-externo, presumiblemente debido a que la zona de difusión se solapó con el verdadero ganglio centinela (36).

Preoperatoriamente se chequea la migración del trazador y se localiza el ganglio centinela mediante linfoscintigrafía. La sonda gamma manual es muy sensible para la localización intraoperatoria del ganglio. Algunos estudios indican que el 8% de los ganglios se localizan fuera de la axila verdadera (nivel II, nivel III, ganglios mamarios internos, supraclaviculares, tiroides, pectoral, intramamario y abdomen superior). Deben marcarse todos los puntos calientes y, si el centinela no se localiza antes de la incisión, se pueden inyectar 40 mL de suero salino del mismo modo que el radioisótopo. Se masajea durante cinco minutos y se prueba de nuevo. Si todavía no hay localización, habrá que intentar localizarlo una vez realizada la incisión axilar. Una vez que un ganglio centinela es localizado, se hace un conteo de fondo a 1-2 cm de distancia del “hot spot”. Una ratio hot spot: radiación de fondo de 10:1 establece la localización del ganglio centinela.



Figura 14: localización pre-incisión del ganglio centinela axilar con la sonda

Se realiza una incisión cutánea de unos 2 cm sobre la zona de máxima radiación, justo debajo de la línea portadora de vello en la línea axilar anterior, posterior y perpendicular al tendón del pectoral mayor. Se inciden piel y tejido celular subcutáneo hasta la fascia axilar, utilizando separadores de Farabeuf para proporcionar exposición. Deben incidirse las dos capas de la fascia axilar y descartar cualquier coloración azul por encima de la fascia, dado que los ganglios axilares están localizados debajo de la misma. El centinela puede ser “caliente” (radiactivo), “azul”, ambos, o solo palpable. Todas estas circunstancias son indicativas de “estatus centinela”, por lo que todos deben ser extirpados. La sonda gamma se introduce dentro de la herida y se mueve en todas las direcciones para encontrar el ganglio “más caliente” (aquel



Figura 15: obsérvese la tinción azul de un ganglio centinela



Figura 16: ganglio centinela fijado con un Babcock para evitar su lesión

que presenta un mayor conteaje). Debemos procurar no dejar el ganglio en una posición superior al nivel en el que tenemos la cabeza de la sonda y no lesionar los linfáticos azules, que deben seguirse hasta su destino, ya que nos llevarán, muy probablemente, a un ganglio centinela.

Debemos evitar esqueletizarlo en exceso, ya que pueden encontrarse metástasis en los vasos que conducen a la grasa perinodal. El ganglio puede fijarse con un Allis o un Babcock, para no lesionarlo (36). Los linfáticos aferentes deben ligarse, cliparse o cauterizarse. Los no ligados pueden dar lugar a un linfocele (colección de linfa) en el lecho axilar. Todos los ganglios extirpados deben ser valorados con la gamma-cámara “ex-vivo” (36) y el lecho axilar debe palpase para localizar nódulos, que también deben analizarse. Debe hacerse un conteaje final del lecho axilar una vez extirpados todos los ganglios centinela. Si el conteaje es mayor que el 10% del conteaje del fondo, debe hacerse una exploración cuidadosa para buscar ganglios adicionales.

El ganglio puede valorarse intraoperatoriamente mediante citología de imprimación, sección en congelación o, como se realiza en el CHUS, mediante el método Osna (one step nuclear acid amplification). El ganglio puede seccionarse en fragmentos



Figura 17: medición del conteaje “ex-vivo” una vez extirpado

de 3-5 mm y se realiza una imprimación (“stamping”) en un cristal y, posteriormente, se tiñe con hematoxilina-eosina. Debe usarse la sección por congelación de forma juiciosa en uno o más trozos del ganglio. El estampado es más rápido e igual o más preciso que la congelación, y no conlleva riesgo de pasar por alto un diagnóstico de micrometástasis. El Colegio Americano de Patólogos no recomienda el uso de tinciones especiales de citoqueratinas, excepto si hay sospecha, pero no confirmación, tras la tinción de hematoxilina y eosina.



Figura 18: incisión residual. Obsérvese su pequeño tamaño

Debe realizarse hemostasia adecuada y preservar los nervios torácico largo y toracodorsal. Se cierra la fascia axilar por capas con suturas absorbibles de 000 (Vicryl o Monocryl). Si la fascia no se cierra, se favorece la formación de un linfocèle. No suele haber necesidad de drenaje. En caso de utilizarlo, se puede usar uno aspirativo Blake 10FR o uno redondo de silicona del mismo diámetro. Se cierra la piel con una sutura intradérmica de Monosyn 0000. Los extremos se anudan a ambos lados de la herida, a modo de lazo, por fuera de la misma. No se utiliza de forma sistemática Steri-Strip®. Posteriormente se cubre con un apósito estándar tipo Mepore®.

2.3. EL MÉTODO OSNA (ONE-STEP NUCLEIC ACID AMPLIFICATION)

La detección de metástasis en el ganglio centinela en las pacientes con cáncer de mama se ha determinado de forma convencional por examen histopatológico intraoperatorio de secciones congeladas seguido por el examen postoperatorio definitivo de las secciones permanentes. El método OSNA se desarrolló para la valoración intraoperatoria de las metástasis linfáticas en el cáncer de mama. Mide las copias del RNA mensajero de la citoqueratina-19. Tiene una alta especificidad (94.8%), alta tasa de concordancia con el examen histopatológico (93.8%) y un valor predictivo negativo del 97.6%. Estos resultados demuestran que el OSNA puede servir como método alternativo para la valoración patológica de las metástasis en los ganglios linfáticos (37).

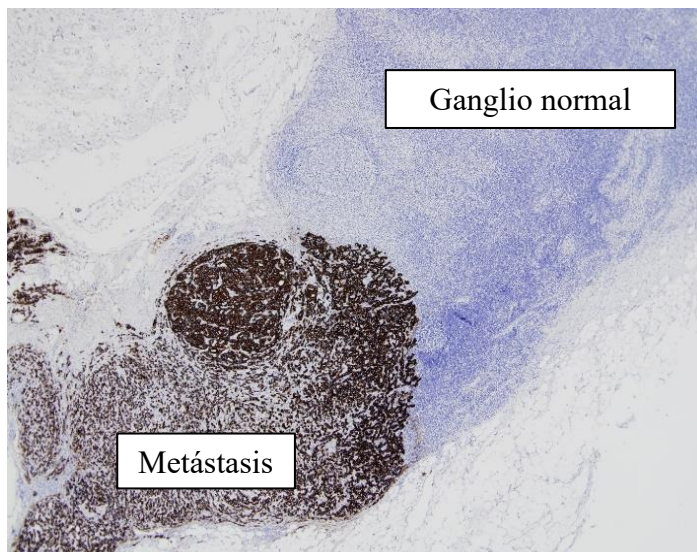


Figura 19: metástasis con técnica de inmunohistoquímica para citoqueratina 19 (izquierda) y preservación del parénquima ganglionar sin teñir (derecha)

Formas alternativas de detección son la tinción con hematoxilina-eosina y la inmunohistoquímica de la citoqueratina 19. La detección de metástasis en el ganglio centinela se puede realizar por medio de un examen histopatológico basado en la tinción de hematoxilina y eosina de secciones congeladas o de la

observación citológica de impresiones, seguido del examen histopatológico posoperatorio definitivo. Sin embargo, la sensibilidad de estos métodos no es alta. Se han reportado tasas de falsos negativos entre 5-52 %. Estos métodos proporcionan resultados subjetivos, habiendo diferencias entre patólogos. Además, el examen histopatológico definitivo requiere 5 -10 días. La importancia de los métodos intraoperatorios estriba en que permiten, en su caso, completar la linfadenectomía axilar durante la misma cirugía, evitando un segundo procedimiento quirúrgico en aquellas pacientes en las que el ganglio centinela es positivo y la linfadenectomía esté indicada (38).

Los niveles de corte se definen del siguiente modo:

- macrometástasis (más de 5000 copias/ μ L de mRNA de CK-19).
- micrometástasis (250-5000 copias/ μ L).
- negativo (menos de 250 copias/ μ L).
- las células tumorales aisladas están por debajo del umbral de positividad.

Para que el método OSNA sea aplicable, el tumor debe expresar la CK-19. El mRNA de la citoqueratina 19 se utiliza como marcador en el cáncer de mama debido a su alta expresión habitual en las células tumorales y su baja expresión en las células normales del ganglio linfático. La incidencia reportada de tumores que no la expresan está entre el 1-20 %. Del mismo modo, la presencia de grasa o silicona en la muestra puede dar lugar a una infraestimación del número de copias o a un resultado falsamente negativo. El test puede ser falsamente positivo si hay un volumen significativo de tejido glandular mamario benigno ectópico en el ganglio linfático o adyacente a él. El análisis de medio ganglio tiene la ventaja de que mantiene especímenes para el análisis histológico, lo que permite su valoración posterior en caso de que sea necesaria. Sin embargo, este método de análisis está sujeto a sesgo de muestra, con una minoría de ganglios que muestran discordancia entre OSNA e histología (39).

2.4. CASO CLÍNICO

La información recogida se obtuvo con el consentimiento expreso de la paciente, quedando este reflejado en su historia clínica. Se mantiene en todo momento su confidencialidad y anonimato.

2.4.1. Historia clínica dirigida

Paciente de 60 años de edad, sin alergias conocidas. Como antecedentes patológicos destacaba la extirpación de miomas y de un pólipo uterinos y síndrome ansioso a tratamiento con bromazepam. No presentaba antecedentes familiares de cáncer de mama. Fue remitida a la Vía Rápida (VR) de Cáncer de Mama desde el programa de Detección Precoz de Cáncer de Mama (PGDPCM) de la Xunta de Galicia, tras hallazgo mamográfico de microcalcificaciones sospechosas calificadas de “baja probabilidad”. En la exploración física dirigida presentaba mamas grandes con ptosis grado 2. En la mama derecha se apreciaba un hematoma en CSE en la zona de la BAG, sin poder delimitar en ese momento la lesión. Se palpaba, además, alguna adenopatía axilar derecha. No se apreciaron hallazgos en mama ni axila izquierdas.

2.4.2. Exploraciones complementarias

2.4.2.1. Mamografía/ecografía

Se realizan proyecciones magnificadas observando un acúmulo de microcalcificaciones en CSE de mama derecha que ocupan un área de 1.8x0.8cm; son microcalcificaciones monomorfas

y de baja sospecha de malignidad. Se cita a la paciente para BAV. Fibroadenoma en CSE de MI ya conocido (BI-RADS 2). No se evidencian otras lesiones focales ni quísticas ni sólidas. No agrandamientos ganglionares.

2.4.2.2. Resonancia Magnética

Se realiza RMN de mama en secuencias habituales, estudio dinámico con posterior análisis de curvas y estudio de difusión con posterior análisis cuantitativo: tejido glandular con áreas dispersas de densidad fibroglandular; patrón (B-C). Captación glandular de fondo mínima. Se identifica en CSE de MD una lesión ovalada de 2.4x1.8cm, isointensa en T1 e hipointensa en T2; adyacente a la misma se identifica un marcador metálico; hallazgos en relación con hematoma post-BAV. En la MD se evidencia un discreto realce asimétrico no masa, a nivel de UCCSS-CSE y región intercuadrantérea retroareolar (presenta comportamiento dinámico con curva tipo I y ADC elevado de 1,7-1,8). Se asocia a engrosamiento y realce cutáneo de predominio periareolar, hallazgos que impresionan de cambios inflamatorios post-BAV. No se evidencian adenopatías axilares ni en cadena mamaria interna. En la mama contralateral no se evidencian focos de relace sospechosos ni datos que sugieran malignidad.

2.4.3. Anatomía patológica (BAG)

2.4.3.1. Muestra nº 1

Diagnóstico: CARCINOMA DUCTAL IN SITU, grado intermedio-alto, de patrón cribiforme, con comedonecrosis focal y microcalcificaciones asociadas. Tipo de muestra: BAV (con micros). Localización: CSE de mama derecha. Categoría patológica: B5a, maligna. Grado nuclear: intermedio y alto. Patrón arquitectural: cribiforme. Comedonecrosis: sí. Microcalcificaciones: sí. Microinvasión: no. Nota: queda pendiente la realización de estudio inmunohistoquímico para receptores hormonales y CK19, de cuyo resultado se emitirá informe complementario.

2.4.3.2. Muestra nº 2

Mismo resultado.

2.4.3.3. Inmunohistoquímica

Diagnóstico: receptores de estrógenos (clon EP1, Dako): positivos (8/8 Allred). Porcentaje: 5/5; Intensidad Alta (3/3). Receptores de progesterona (clon 636, Dako): positivos (8/8 Allred). Porcentaje: 5/5; Intensidad: Alta (3/3). Citoqueratina 19: positiva (Umbral: $\geq 30\%$).

La paciente es valorada en el Comité de Tumores de Mama y se decide cirugía conservadora guiada por arpón y biopsia selectiva del ganglio centinela, procediéndose al estudio de los ganglios axilares por el método OSNA.

2.4.3.4. Osna intraoperatorio

Biopsia selectiva de ganglio centinela de axila derecha (análisis molecular intraoperatorio OSNA-CK19):

2.4.3.4.1. Centinela nº 1: micrometástasis (300 copias/ μ L).

2.4.3.4.2. Palpable no centinela nº 1: sin evidencia de infiltración neoplásica.

2.4.3.4.3. Palpable no centinela nº 2: micrometástasis (1.400 copias/ μ L).

2.4.3.4.4. Palpable no centinela nº 3: sin evidencia de infiltración neoplásica.

2.4.4. CTT (carga tumoral total): 1.700 copias/ μ L.

2.4.4.1.1. Umbrales:

Macrometástasis: ≥ 5.000 copias/ μ L. Micrometástasis: 250-5.000 copias/ μ L.

Negativo: < 250 copias/ μ L.

2.4.5. Anatomía patológica postoperatoria definitiva

2.4.5.1. Tumorectomía

Pieza de tumorectomía de mama derecha guiada por arpón: CARCINOMA DUCTAL IN SITU, grado intermedio, patrón sólido y cribiforme con presencia focal de comedonecrosis. Tamaño tumoral: 4,5x2,2 cm. Sin evidencia de componente infiltrante. Sin evidencia de invasión tumoral linfovascular. Márgenes quirúrgicos inferior y profundo en proximidad al componente in situ ($<0,1$ cm) y margen interno a 0,1 cm. Extensa necrosis grasa y reacción gigantomcelular en probable relación a biopsia previa, focos de adenosis y metaplasia apocrina. Estadío patológico: pTis pN1mi (N: 2 mi/4) (8ª edición de la AJCC).

Dada la afectación de márgenes, se decide reintervención para ampliación de los mismos, tratando de obtener un nuevo margen libre de afectación tumoral.

2.4.5.2. Anatomía patológica de la ampliación de márgenes

Ampliación márgenes (referenciados): Focos de CARCINOMA DUCTAL IN SITU, grado intermedio, patrón sólido y cribiforme con presencia focal de comedonecrosis. Márgenes quirúrgicos interno, externo y superficial a 0,1 cm del componente in situ y margen inferior a 0,2 cm del componente in situ. Resto del parénquima mamario: extensa necrosis grasa, presencia de ductos ectásicos, adenosis y metaplasia apocrina. 2. Segunda ampliación profunda inferior: Foco de CARCINOMA DUCTAL IN SITU, grado intermedio y patrón cribiforme, que dista del nuevo margen quirúrgico a 0,1 cm. Resto del parénquima mamario: Ductos ectásicos y metaplasia apocrina.

Dada la nueva afectación de márgenes, tras la reintervención para ampliación, se decide, tras deliberación en el Comité Tumores y de acuerdo con la paciente, realizar mastectomía. En el mismo acto se realiza reconstrucción con la implantación retropectoral de un expansor MENTOR® BECKER™.

2.4.5.3. Anatomía patológica de la mastectomía

Pieza de mastectomía derecha: focos de CARCINOMA DUCTAL IN SITU, grado intermedio, con patrón sólido y cribiforme con presencia focal de comedonecrosis. Tamaño tumoral: 1,5x1,5 cm. Sin evidencia de componente infiltrante. Sin evidencia de invasión tumoral linfovascular. Márgenes quirúrgicos libres. Piel y pezón SIN EVIDENCIA DE INFILTRACIÓN NEOPLÁSICA. Resto de parénquima mamario: presencia de adenosis, metaplasia apocrina, ductos ectásicos, necrosis grasa y extensa reacción granulomatosa de tipo cuerpo extraño en probable relación con cirugías previas.

Tras revisión de nuevo en el Comité de Tumores se decide no indicar radioterapia e iniciar tratamiento hormonal con Tamoxifeno. Se indican controles postoperatorios.

3. Resultados

3.1. EPIDEMIOLOGÍA

En un análisis retrospectivo de los datos de West Australia Cancer Registry se determinaron las características epidemiológicas de las mujeres diagnosticadas de carcinoma ductal in situ. La tasa de incidencia ajustada por edad fue de 15.4 por 100.000 mujeres.

Su potencial maligno depende de su grado de diferenciación. En el estudio de van Lujit et al., el 17,7 % de los carcinomas intraductales fueron de bajo grado, el 31.4 % de grado intermedio y el 50.9% de alto grado. Esta distribución no difería del estatus de screening, pero sí variaba con la edad. Las mujeres mayores eran más propensas a padecer CDIS de bajo grado que las mujeres jóvenes. Consideran que, entre los números rápidamente crecientes de CDIS diagnosticados cada año, hay un número significativo de “sobrediagnósticos”; el tratamiento ajustado a la probabilidad de progresión es el próximo paso para prevenir el “sobretratamiento”. La base de este tratamiento podrían ser el grado y la edad (2).

3.2. DIAGNÓSTICO

El proceso diagnóstico se esquematiza en la figura 2, correspondiente a la VR de mama. En la mayoría de las pacientes con CDIS (más del 90%), este se presenta como una lesión no palpable, por lo que la mayoría se detectan en mamografías de screening, aunque algunos aparecen como hallazgos en una biopsia mamaria realizada por otro motivo (5).

3.2.1. Clínica

Supone 20-25% de los diagnósticos de cáncer de mama; en la era pre-screening suponía menos del 5% (15). La mayoría de los casos (más del 90%) son no palpables y se descubren radiológicamente (5), identificándose entre el 80-85% como calcificaciones visibles en la mamografía (15). De forma menos frecuente, se pueden presentar como masas palpables, enfermedad de Paget del pezón o como hallazgo incidental en una muestra de tejido resecada por otra patología (15). En la mayoría de los casos (98.8%) es unicéntrico y segmentario. Los multicéntricos son menos frecuentes, tratándose de focos tumorales que afectan a dos o más cuadrantes mamarios, separados por parénquima de características normales (40).

En el CHUS, la mayoría de los CDIS se diagnostican asociados a CDI. La VR es una consulta especializada que realizan tanto el Servicio de Cirugía General como el de Ginecología, repartiéndose los pacientes al 50%. La de Cirugía General tiene lugar todos los lunes del año, excepto festivos y, la de Ginecología, los miércoles. Esta consulta precisa de una estrecha coordinación con Radiología, servicio en el que recae la responsabilidad diagnóstica mínimamente invasiva (BAG/BAV) en la mayoría de los casos. Véase la figura adjunta.

3.2.2. Radiología

Los cambios en la tecnología y en los patrones clínicos de detección del cáncer de mama han impactado la evaluación radiológica del CDIS. Lo habitual es que se presente como calcificaciones en mujeres asintomáticas sometidas a mamografías de cribado (PGDPCM). La presentación más común suele ser en forma de microcalcificaciones agrupadas; sin embargo, también puede aparecer como distorsión arquitectural o masa no palpable. Tienen distintas formas y tamaños y pueden organizarse de forma focal, ductal o difusa (5).

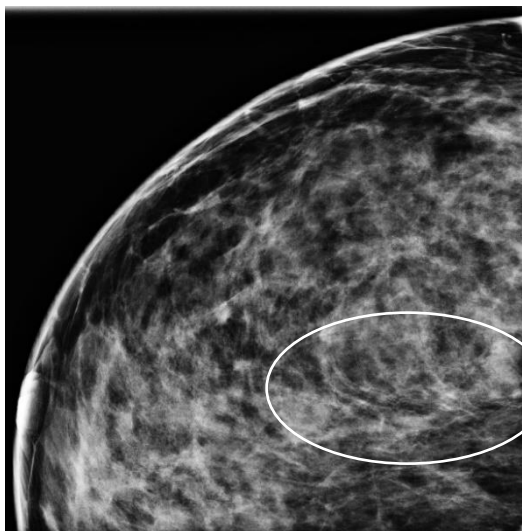


Figura 20: Microcalcificaciones

La sustitución de la mamografía 2D tradicional por la tomosíntesis digital ha cambiado la apariencia típica del CDIS detectado por imagen. Las mejoras en la tecnología de RMN han hecho de esta modalidad de imagen la más sensible para detectar el CDIS y definir su extensión (41).

Su apariencia en imagen es variable, sujeta a cambios en la tecnología y en el manejo clínico. En casos dudosos, es necesario hacer estudios radiológicos adicionales (ecografía, mamografía de compresión o imagen de aumento). En lesiones confirmadas histológicamente, para delimitar su forma y tamaño antes de la cirugía, se usa la resonancia nuclear magnética (5), que tiene una alta sensibilidad para la detección de CDIS puro, pudiendo identificar el componente no calcificado;

su precisión aumenta con el grado nuclear de la lesión. El patrón más común de presentación es el realce no nodular (“no masa”), estructuras internas heterogéneas, una curva cinética que muestra el lavado o la mejora de la meseta, distribución segmentaria y/o difusión restringida. La RMN desempeña un papel importante en la detección del CDIS, especialmente en la evaluación de su extensión para la evaluación preoperatoria, contribuyendo a una escisión quirúrgica más fiable y reduciendo la recurrencia local (42).



Figura 21: RMN de CDIS

El Servicio de Radiología es fundamental, además, en la localización de lesiones no palpables, para lo cual se inserta preoperatoriamente un “arpón” que facilita la localización intraoperatoria de la lesión. Una vez extirpado, se comprueba de nuevo, con una imagen mamográfica ajustada al tamaño de la pieza, que la lesión está incluida en el área extirpada. Para ello, durante la cirugía, el cirujano marca con hilo de seda la lesión, para su orientación en Anatomía Patológica, y con clips de titanio radiopacos, para su orientación en Radiología.

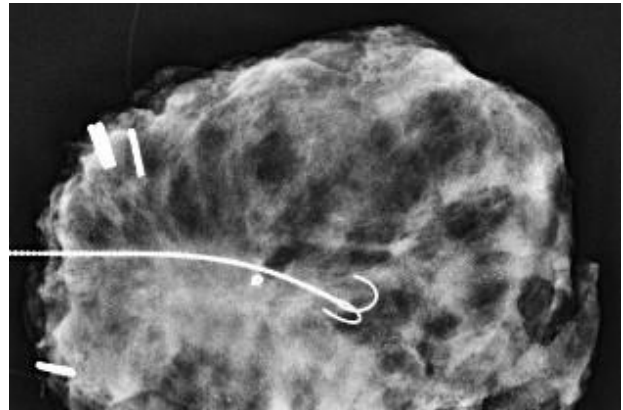


Figura 22: Mamografía intraoperatoria de pieza de CDIS, marcada con arpón y referenciada con clips

3.2.3. Anatomía patológica en el diagnóstico del CDIS

Para llegar al diagnóstico definitivo es necesaria la realización de una biopsia con aguja gruesa (BAG o biopsia core). Una vez hecha la biopsia, se separan las muestras (core) que contienen calcio de las que no, se introducen en un recipiente con formol y se envían al patólogo.

Para apreciar la cantidad, tamaño y tipo de calcificaciones y ver si se corresponden con las de las muestras con tinción de hematoxilina-eosina, las muestras son radiografiadas, lo que nos permite asegurarnos de la presencia de microcalcificaciones y comparar la imagen obtenida por esta técnica con las antes citadas. El patólogo debe reportar la presencia de calcificaciones en la muestra de excisión radiológica o quirúrgica y determinar si se encuentra en el contexto de un CDIS o de parénquima mamario benigno. Al realizar una mamografía post-excisión, si se aprecia la persistencia de calcio en la misma, se asegura que la zona extirpada se corresponde con la alteración mamográfica. Posteriormente, en Anatomía Patológica, se determinarán los márgenes quirúrgicos, ya durante la sesión quirúrgica, para determinar la necesidad de ampliación de alguno de ellos, si es el caso (15).

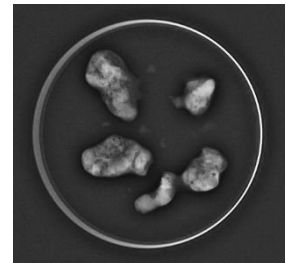


Figura 23:
Radiografía de BAG de un CDIS. Obsérvense las microcalcificaciones presentes en la biopsia

3.3. ANATOMÍA PATOLÓGICA

3.3.1. Tamaño

Se correlaciona con la posibilidad de dejar enfermedad residual tras la excisión, con la existencia de márgenes positivos, con la recurrencia local y con la posibilidad de existencia de áreas tumorales no detectadas (15). En un estudio realizado por Preat et al. (43), se incluyó un tamaño tumoral mayor de 25 mm como uno de los factores indicativos de presencia de carcinoma infiltrante. A su vez, Chehade et al. (44) sugirieron que se debería hacer biopsia selectiva del ganglio centinela de forma rutinaria en tumores mayores de 2cm. Estos datos parecen apoyar la idea de que a mayor tamaño tumoral, mayor probabilidad de positividad de la biopsia del ganglio centinela.

3.3.2. Grado nuclear

En los de bajo grado se puede apreciar un núcleo ligeramente alargado y uniforme, una membrana regular, cromatina homogénea y discretos nucleolos. Los de alto grado presentan núcleos grandes, marcada variación en tamaño y forma, cromatina prominente y, a veces, múltiples nucleolos en ellos, con mitosis frecuentes. Por último, los de grado intermedio son menos pleomórficos que los de alto grado, pero sin la uniformidad característica de los de bajo grado (15).

Al Nemer (45) sostiene que el grado nuclear es el parámetro histológico más estudiado en los carcinomas intraductales. Es examinado de forma rutinaria en las core-biopsias por la mayoría de los patólogos por su correlación con la presencia de enfermedad microinvasiva y por ser un factor pronóstico de los CDIS puros (46).

Por otra parte, los resultados de un estudio realizado por Li et al. (47) parecen sugerir que determinadas características histomorfológicas nucleares permiten distinguir los carcinomas ductales in situ con alto riesgo de recurrencia de aquellos con riesgo intermedio y bajo. Entre ellas destacan la distribución espacial, los trastornos en la orientación nuclear, una morfología nuclear más caótica y desordenada, un patrón nuclear diferente, en base a diferencias en la cromatina, así como la dispar forma de agrupación de los núcleos en la proximidad de las regiones necróticas. Se vio también que las características nucleares de los tumores de riesgo intermedio se semejaban más a los de bajo riesgo, alejándose de los de alto.

Además, los hallazgos encontrados en las imágenes de los subtipos de CDIS de riesgo coincidían con los encontrados en lesiones que posteriormente habían evolucionado a carcinomas invasivos. Estos hallazgos parecen sugerir que se pueden distinguir aquellos CDIS con alto riesgo de recurrencia y de progresión a cáncer invasivo y, por tanto, de presentar una BSGC positiva, de aquellos con riesgo intermedio y bajo, a través de las características de sus núcleos celulares.

3.3.3. Grado histológico

En líneas generales, se puede clasificar el carcinoma ductal in situ en tres grandes grupos: de bajo, medio y alto grado (15).

3.3.3.1. Alto grado

Alto grado nuclear, necrosis central, arquitectura sólida o micropapilar, con poca o nula polarización celular. El estroma periductal presenta proliferación fibroblástica, angiogénesis, inflamación crónica y depósitos de colágeno. Pueden presentar gruesas calcificaciones pleomórficas que se asocian de forma típica a restos necróticos. En este subtipo de carcinomas puede llegar a apreciarse una masa mamaria anormal a la palpación, resultante de una intensa respuesta estromal. Es necesario destacar su frecuente asociación con la enfermedad de Paget del pezón. En una revisión sistemática realizada por Chehade et al. (44), un mayor porcentaje de pacientes con tumores de alto grado presentaban biopsia del ganglio centinela positiva.

3.3.3.2. Grado medio

Presentan una arquitectura sólida o cribiforme. Los núcleos tienen características intermedias entre los de alto y bajo grado. La mayoría de las células son polarizadas. La actividad mitótica y la necrosis son variables.

3.3.3.3. Bajo grado

Sus células muestran núcleos redondos y uniformes, se encuentran polarizadas y ensambladas en una estructura micropapilar y/o cribiforme. Las calcificaciones son pequeñas y

psammomas. La presencia de necrosis no imposibilita el diagnóstico de DCIS de bajo grado, aunque es poco frecuente.

3.3.4. Necrosis

Numerosos estudios muestran que la presencia de necrosis modifica el riesgo asociado al grado nuclear (15). Sin embargo, Al Nemer (45) no pudo demostrar con su trabajo que la necrosis focal y la comedonecrosis fuesen factores predictores de la presencia de un carcinoma invasivo oculto. Estas son identificadas como parámetros sugestivos de invasión por algunos autores y no sugestivos por otros. Son necesarios más estudios para poder aclarar esta controvertida cuestión.

3.3.5. Patrón arquitectural

Esta forma de clasificación tiene mínima significación clínica y pronóstica, aunque guarda cierta correlación con la extensión de la enfermedad. Se ha demostrado que el 71% de los micropapilares afectan a más de un cuadrante, mientras que, en el caso de los comedo, sólido y cribiforme lo hacen un 8, 17 y 25%, respectivamente. Los de tipo sólido son los que de forma más frecuente se resecan completamente (15).

Si bien en investigaciones antiguas se relacionaron los patrones cribiforme y sólido con la presencia de enfermedad invasiva, tal y como se relata en un estudio retrospectivo realizado por Areej M. Al Nemer (45), la tendencia actual tiende a creer que ningún patrón constituye un riesgo por sí mismo y que la presencia de un subtipo arquitectural único puede ser un factor pronóstico. Se observó, además, que el subtipo micropapilar parece tener una tendencia contraria a la progresión, aunque los datos no fueron estadísticamente significativos.

3.3.6. Variantes morfológicas inusuales

Aunque son poco comunes, podemos encontrar formas de carcinoma in situ en anillo de sello, apocrinas, fusiformes o con morfología escamosa. Una de las formas más frecuentes es la de tipo apocrino. Suelen presentar morfología sólida, micropapilar o cribiforme. Sus células tienen citoplasmas extensos, redondeados y eosinofílicos. Muestran núcleos grandes con nucleolos prominentes y atipia de moderada a severa, en la mayoría de los casos. Los de alto grado presentan comedonecrosis y marcada atipia citológica, lo que facilita su diagnóstico. Otra variante es el CDIS quístico esclerosante, que se caracteriza por quistes rellenos de un material eosinofílico homogéneo. El CDIS se puede extender a lóbulos y áreas de adenosis esclerosante, simulando un carcinoma invasivo. Para diferenciar estas dos entidades, es útil la inmunohistoquímica de la célula mioepitelial. Aunque no existe un consenso claro de clasificación de estas formas inusuales de carcinoma, hay autores que consideran que los aspectos que proporcionan mayor información en la biopsia son sus características nucleares y la presencia de necrosis (15).

3.3.7. Perfil inmunológico

Para clasificar el carcinoma intraductal en función de su perfil inmunológico, podemos diferenciar tres grupos con diferentes características, dependiendo de si son de bajo, medio o alto grado.

Los de bajo grado se caracterizan por expresar RE-alfa en el 90-100% de las células. En este subgrupo, PR son positivos en la mayoría de las células, mientras que no es frecuente la expresión de Her-2, aunque puede estar presente en hasta un 10% de las mismas. La tasa de proliferación es baja, de un 5-6% (15).

Los de alto grado son RE-positivos en el 30-90% de los casos, con positividad variable para PR y una alta tasa de proliferación (Ki-67 en el 30-60% de las células). Estos CDIS RE-positivos, tratados con excisión quirúrgica y radioterapia se benefician de la terapia con tamoxifeno (48). Expresan Her-2 en un 70% de los casos, siendo este dato sugestivo de tumores biológicamente agresivos (15). En aproximadamente la mitad de los casos de alto grado (e intermedio) se aprecian mutaciones del gen p53 y expresión de la proteína nuclear p53 (49). Los de grado intermedio poseen una presentación heterogénea de los marcadores antes citados (15).

Además, todos los tipos de carcinoma intraductal in situ presentan positividad lineal en su membrana para la molécula E-cadherina (15). Existe un subtipo de CDIS, denominado basal, que supone entre el 6 y el 8% de la totalidad, aunque no es una entidad diagnóstica específica. Entre sus características destaca una morfología de grado intermedio-alto, un perfil inmunohistoquímico RP-, RE- y Her2-negativo, CK5/6 positivo y/o EGFR positivo, poseyendo un mayor riesgo de recurrencia local, invasiva y sistémica que el carcinoma intraductal no basal (50).

En relación a la constante expresión de E-cadherina en estos tumores, es necesario destacar que en un estudio realizado por Voglstaetter et al. (51) se intuyó su relación con la existencia de metástasis. Partiendo de la información ya conocida de TSPAN 8 en otros tumores, se estudió su implicación en el cáncer de mama. TSPAN 8 es una molécula sobre-expresada en la mayoría de las células cancerosas mamarias, tanto de tumores primarios como en metástasis. Se trata de una proteína transmembrana reguladora de la motilidad celular. Tiene un papel en la progresión de la enfermedad. Se ha visto que en el cáncer de mama actúa induciendo la expresión de E-cadherina e inhibiendo los genes diana de b-catenina, p-120 catenina y Twist. Actúa de forma conjunta con la E-cadherina regulando la proliferación y adhesión celular (51). Además, el papel de la E-cadherina como supresor tumoral ha sido reconsiderado recientemente, al observar que aumenta el potencial metastásico y la proliferación celular a través de la vía del NF-kB (52). Estos datos podrían suponer un punto de partida para que estudios futuros exploren este papel de la E-cadherina, presente de forma constante en los carcinomas intraductales, en el aumento de la probabilidad de afectación metastásica ganglionar y positividad de la BSGC en estas pacientes (51).

3.3.8. Perfil molecular

El CDIS se puede clasificar desde el punto de vista de su perfil molecular en función de si expresa o no receptores de estrógenos. La expresión de este marcador es necesaria para la aparición de un carcinoma invasivo tipo luminal – receptor de estrógenos positivo (15). En líneas generales, podemos diferenciar dos grupos de CDIS en función de su morfología, perfil molecular e inmunofenotipo. En primer lugar, los de bajo grado expresan genes relacionados con RE y RP, en ausencia de sobreexpresión de Her-2 y genes basales. Se corresponden con lesiones luminal A (15). Presentan células de cariotipo diploide y una serie de alteraciones cromosómicas; la más frecuente, presentándose en más del 80% de los casos, es la delección de 16q. En un 75% existe ganancia de 1q y de 16p, en más de la mitad (21). Por otro lado, los de alto grado, grupo que presenta una mayor diversidad. Incluyen los CDIS que se corresponden con lesiones lumbales B, con sobreexpresión de Her-2. Son carcinomas de tipo apocrino y basal (53) (54). La mayoría son RE negativos, algunos incluso RE, RP y Her-2 negativos, pero con presencia de marcadores basales (15). En estas lesiones, las células presentan aneuploidía, cariotipos complejos y gran variedad de alteraciones genéticas, destacando pérdida de 8q, 9p, 11q, 13q, 17q, y 22q y ganancia de 8q en un 80% de los casos, 1q (en un 60%) y 17q (21). Se encuentran también descritas ganancias de 5p, 17q, 20q y pérdida de 11q, 13q y 14q (15).

En algunos estudios se encontraron recurrencias más altas de pérdidas de 5q31.1-5q35.3, 6q25.3-6q26 and 13q32.3-13q33.1 y ganancias de 11p12 en CDIS en comparación con su carcinoma invasivo sincrónico (55) y mayor frecuencia de ganancias de 1q, 8q y 11q en el CDIS sincrónico en comparación con el CDIS puro (56). Esto parece sugerir que la presencia de estas mutaciones en los carcinomas intraductales podría favorecer la aparición de un carcinoma invasivo concomitante.

Chieh-Yu Lin et al. (56) identificaron las mutaciones en los genes PIK3CA (34.4%), TP53 (18.4%) y GATA3 como algunas de las más frecuentemente encontradas en el CDIS, así como ganancias en el número de copias de los cromosomas 1q y 8q. Se concluyó que variaciones en el número de copias de 1q32 y 8q24 se asociaban con una mayor probabilidad de progresión de CDIS a carcinoma invasivo, mientras que mutaciones activadoras en los dominios kinasa de PIK3CA y la sobreexpresión de Her-2 se correlacionaron con una menor tendencia a progresar. Estos hallazgos podrían ser útiles para identificar tumores en los que existiría indicación de realizar la biopsia del ganglio centinela, al tener una mayor probabilidad de metástasis ganglionares o, por el contrario, descartar aquellos en los que la posibilidad de afectación axilar es baja y, por lo tanto, la biopsia no sería necesaria. Además, mientras que Lin et al. (56) afirman que estas se encuentran con mayor frecuencia en el CDIS puro que en el sincrónico, Pareja et al. (57), sostienen que en el CDIS puro no hay mutaciones de PIK3CA. Son necesarios más estudios en relación con este tema.

3.3.9. Evaluación de márgenes

Tras la resección de un CDIS, es necesario el procesamiento y evaluación de los márgenes para que el cirujano se asegure de haber llevado a cabo una correcta excisión y de no haber dejado enfermedad residual en la mama. Esta valoración es esencial dado que los CDIS son lesiones discontinuas (4). No existe un método estandarizado de evaluación de márgenes de muestras de CDIS y no existe unanimidad sobre qué se considera un margen óptimo; recientemente se ha consensuado que un margen de 2mm es adecuado en CDIS tratados con irradiación mamaria completa, al asociarse con tasas más bajas de recurrencias locales ipsilaterales y mejores resultados estéticos (58). Este es, además, el criterio con el que se trabaja en el CHUS. El estado de los márgenes se puede evaluar utilizando diferentes métodos, pero hay dos que son los más usados (15):

3.3.9.1. Margen radial (perpendicular)

La muestra se orienta con al menos dos márgenes (superior y lateral) marcados con clips de metal o suturas. Los 6 márgenes son marcados con tinta por el patólogo. La muestra es seccionada y se toman secciones perpendiculares de los bordes marcados con tinta para su examen microscópico. Esto permite medir la distancia microscópica exacta entre el tumor y el margen más próximo marcado con tinta en la misma sección tisular.

3.3.9.2. Resección sistemática de los márgenes

Todos los márgenes de la cavidad de tumorectomía se presentan de forma separada por el cirujano: se reseca la lesión índice y los márgenes de las paredes (superior, inferior, medial, lateral, ...) de la cavidad. El margen anterior puede resecarse o no. El cirujano delimita con un clip o sutura las superficies de las muestras de los márgenes que se corresponden con el margen quirúrgico final. La muestra se tiñe con tinta por el patólogo y se secciona en cortes perpendiculares. Se observa así la distancia entre el tumor y el margen más cercano. La muestra principal no necesita ser marcada con tinta u orientada. Esta técnica permite delimitar los márgenes, proporciona una medida adecuada de su anchura y evita la disrupción del tejido por compresiones durante las radiografías de las muestras.

3.3.10. Progresión de bajo a alto grado

Aunque existen lesiones de bajo grado que pueden transformarse en alto, las vías de formación de ambas entidades son, la mayoría de las veces, distintas (53) (59). Tan solo un 30% de los carcinomas de alto grado presentan delección de 16q, lo que parece sugerir que solo un pequeño porcentaje de estos proceden de CDIS de bajo grado (53). La mayoría de los CDIS de alto grado son lesiones originadas de “novo” o a partir de un precursor. Gran parte de estos últimos no han sido identificados, pero se conocen dos entidades en las que sí se encuentra demostrada esta asociación, que son la atipia apocrina, derivando en un CDIS apocrino (60) , y la adenosis microglandular (MGA), que puede progresar a un carcinoma de tipo basal-like (61).

Heselmeyer-Haddad et al. (62) concluyeron que los CDIS presentaban menos inestabilidad cromosómica que los carcinomas ductales invasivos. Durante la progresión de CDIS a carcinoma invasivo ocurren habitualmente ganancia de COX-2 y MYC, y pérdidas de DBC2, CDH1, y TP53. En los carcinomas invasivos aparecían más ganancias de MYC y pérdidas de CDH1. Hernández et al. (63), en un estudio en el que comparaban genes relacionados con cáncer en CDIS y carcinomas invasivos concluyeron que mutaciones en PIK3CA tienen relevancia en la aparición del carcinoma intraductal, pero no en la progresión de este hacia cáncer invasivo. Años después, Chieh-Yu Lin et al. (56) apoyaron esta idea afirmando que las mutaciones en PIK3CA favorecían la no progresión de CDIS a invasivo, presentándose con mayor frecuencia en el CDIS puro que en el sincrónico. Sin embargo, el grupo de Pareja et al. (57) concluyen que no existen tales mutaciones en el CDIS puro. Se trata de un tema controvertido que precisa de mayor investigación en un futuro. Sugirieron también que se ven involucradas en esta progresión mutaciones genéticas y epigenéticas, a veces reguladas por factores ambientales. Por otro lado, Lee et al. (64) concluyeron la existencia de una serie de genes involucrados en la supresión de la progresión de cáncer in situ a carcinoma invasivo: Cystatin-A (CSTA), un inhibidor de la proteasa, DST, FAT1 and TMEM45A, todos ellos relacionados con procesos de adhesión celular y señalización. Observaron, a su vez, una mayor expresión de genes relacionados con la síntesis y organización de la matriz extracelular en los carcinomas invasivos.

Pareja et al. (57) , vieron que tanto el CDIS como el carcinoma invasivo son genéticamente heterogéneos y que la progresión de uno a otro podría llevarse a cabo siguiendo diferentes vías. En un 28% de las pacientes, los carcinomas invasivos derivaban de un subclon del CDIS sincrónico. Sin embargo, en la mayoría de los casos, los análisis no mostraron evidencia de la existencia de selección clonal en la progresión, probablemente debido a que las mutaciones se producen en estadios precoces del proceso. En estos casos la invasión podría ser provocada por cambios en el microambiente o ser un fenómeno pasivo. En la minoría de pacientes en las que se evidenció selección clonal en la progresión, se observaron niveles más altos de heterogeneidad genética intralesional. Esto parece mostrar las diferencias entre las poblaciones de células cancerosas y la heterogeneidad del proceso de progresión. Toss et al. (65), apoyan este último concepto, sosteniendo que los CDIS de alto riesgo presentan un mayor grado de inestabilidad genómica, con ganancias y pérdidas cromosómicas, así como mutaciones de TP53.

Algunos de los genes afectados por mutaciones somáticas que aparecieron en los carcinomas invasivos fueron: PTEN and GATA3, TP53 y KMT2D. Además, en estos, se encuentran amplificados CCND1 y MYC en comparación con el CDIS. Por otro lado, se relacionaron los genes CCND1, PIK3CA, IDH2, MYC, MYCL1, ERBB2 y HRAS con la progresión de CDIS a carcinoma invasivo (57). Se observó la existencia del fenómeno “whole genome duplication”

(WGD) en aproximadamente un tercio de los casos. En 3 casos parecía haber aparecido en estadios precoces de la evolución tumoral, mientras que en otros 4 esta solo aparecía en los carcinomas invasivos. Los resultados del estudio refuerzan la idea de que el CDIS es una lesión neoplásica precursora no obligada del carcinoma invasivo, con un repertorio de alteraciones genéticas similar a este. Sin embargo, no dejan de ser dos lesiones heterogéneas, existiendo distintas vías de evolución entre ellas, recalcando la complejidad de los patrones de progresión, que varían de un caso a otro.

En conclusión, hoy en día, ya se han identificado algunas alteraciones genéticas de relevancia en la progresión del CDIS al carcinoma ductal infiltrante; sin embargo, todavía no se pueden hacer afirmaciones absolutas sobre si la aparición de determinadas alteraciones específicas podría asegurar la presencia de invasión oculta en estos tumores. Son necesarios más estudios que permitan, en un futuro, identificar estos tumores con mutaciones de riesgo para la presencia de un carcinoma invasivo oculto y, por lo tanto, de posible afectación de los ganglios axilares, mediante una técnica semejante al Oncotype DX®, que permita establecer la indicación de la BSGC.

3.3.11. Significado pronóstico del microambiente inmune en el CDIS

Toss et al. (65) reflejaron el papel del microambiente inmune en el CDIS, que permite estratificar el riesgo y guiar el manejo de estos tumores. Los CDIS que presentan carcinoma invasivo sincrónico presentaron niveles elevados de células CD8+, CD20+, FOXP3+, PD1+ y PDL1+. Los linfocitos infiltrantes de tumores fueron el mayor predictor independiente de recurrencias invasivas. El estudio de la infiltración estromal por distintos subtipos de LITs es un buen método para evaluar las recurrencias. Sin embargo, en los carcinomas invasivos, la presencia de estos linfocitos se relaciona con un mejor pronóstico. Además, se encontró una asociación significativa entre la presencia de marcadores inmunitarios estromales y un alto grado tumoral, positividad para HER2 y negatividad para receptores hormonales (66). Chen et al. (67) apoyan estos hallazgos sosteniendo que los CDIS de alto grado albergan más linfocitos invasores de tumores que los de bajo grado, asociándose esto a su vez con la presencia de alteraciones genéticas subyacentes. Asimismo, se observó que los casos con una elevada infiltración estromal de FOXP3 presentaban un significativo descenso de la supervivencia libre de recurrencias. Este factor también se relaciona en carcinomas invasivos como un marcador pronóstico independiente negativo (68).

Por otra parte, se observó la asociación de PD1 y PDL1 en LITs con tumores de alto grado. Esta vía PD1/PDL1 es utilizada por algunos CDIS para evadir la inmunidad antitumoral y expandirse de forma agresiva. Se vio que aquellos tumores con una mayor capacidad de proliferación, como los triple-negativos, los basal-like y los HER2-positivos, presentaban una mayor expresión de PDL1 (65).

La hipoxia también contribuye al microambiente inmunosupresor tumoral. Este estudio muestra la relación entre HIF1a y FOXP3, apoyando esta hipótesis. Otros estudios también correlacionaron la hipoxia con el proceso inflamatorio tumoral (69). Los carcinomas intraductales con un denso infiltrado inflamatorio presentan un mayor número de alteraciones de copias y un Oncotype DX® score más alto que aquellos tumores con menos LITs, reflejando la asociación entre la densidad de LITs y el comportamiento del carcinoma intraductal (65). Pruneri et al. (70) sugirieron que la evasión del sistema inmune podría ser un paso clave en la progresión de carcinoma intraductal a carcinoma invasivo (IBC). Toss et al. coinciden en que la inestabilidad genómica que conduce a carcinomas de alto riesgo favorece la activación de células T CD3 y CD4 y el reclutamiento de células T reguladoras (FOXP3) (65). El estudio de

los linfocitos invasores de tumores puede contribuir al manejo de los CDIS. La evaluación de estas células en muestras teñidas con H-E resultó ser el único parámetro inflamatorio que se asoció con las recurrencias (particularmente las invasivas) en el carcinoma intraductal, constituyendo un factor pronóstico (65). Probablemente, en un futuro, el estudio del microambiente inmune, en particular de estos LITs, junto con el análisis genético de los tumores, sean la base para establecer la indicación de BSGC en estos carcinomas, así como para guiar su manejo.

3.4. TRATAMIENTO

3.4.1. Parámetros para pacientes con CDIS

El resultado del tratamiento de una paciente con cáncer de mama se evalúa mediante la recurrencia local, regional y a distancia, además de la supervivencia específica, la supervivencia global y la calidad de vida (5). En lo que respecta a los carcinomas invasivos, la supervivencia global específica del cáncer y la recurrencia a distancia son los dos parámetros de mayor importancia a la hora de evaluar los resultados del tratamiento. En este caso, existen una serie de tratamientos sistémicos, terapia hormonal y quimioterapia; y también de carácter local, que disminuyen la tasa de recurrencia local y aumentan la supervivencia (71) (72). En el CDIS el parámetro más relevante es la supervivencia específica del cáncer, la cual no se ve modificada a pesar de la realización de terapias a nivel local o sistémico. Por ello, para evaluar el tratamiento en este tipo de pacientes, la recurrencia local es el criterio más frecuentemente usado (5). De no realizarse la BSGC en este momento, la disrupción de las vías linfáticas disminuirá la sensibilidad de una posible biopsia en un futuro.

Tras el tratamiento de pacientes con carcinoma intraductal es de gran importancia evitar la aparición de recurrencias locales, ya que estas pueden ser invasivas, aumentando el estadio del cáncer y pudiendo comprometer la vida de la paciente y/o llevar a la realización de una mastectomía (5). El 40-50% de las recurrencias son invasivas, y entre 10-20% desarrollan metástasis a distancia, pudiendo llegar a provocar el fallecimiento de la paciente (73). En relación con lo anteriormente expuesto, se puede hablar de tasas de mortalidad del 2-3% en el caso de pacientes tratadas mediante tumorectomía aislada, 1-2% al realizar cirugía conservadora junto a radioterapia y del 0-0.5% en el supuesto de practicar una mastectomía (5).

3.4.2. Influencia de la BSGC sobre el manejo terapéutico del CDIS

La BSGC y su resultado no afectan a la actuación quirúrgica sobre la propia mama, pero sí al estadiaje del tumor y a la necesidad de tratamiento adyuvante postoperatorio. Los CDIS se clasifican como Tis, lo que supone un estadio 0 en la clasificación TNM del cáncer de mama. La afectación micrometastática del cáncer de mama lo convierte en T0N1miM0, esto es, un estadio IB. Si la afectación es una macrometástasis, el tumor será un T0N1M0, esto es, un estadio IIB. Esto implicaría la posibilidad de practicar una linfadenectomía axilar y de quimioterapia neoadyuvante. La supervivencia a 5 años de la paciente pasaría de un 99% a un 80.7%, con todas las consideraciones que ello conlleva (7).

3.4.3. Predicción de recurrencias locales en pacientes con CDIS tratadas de forma conservadora

A su vez, algunos estudios no permiten distinguir las pacientes que se beneficiarían del uso de radioterapia tras la excisión de las que no, al no aportar datos suficientes. Existen una serie de parámetros que, combinados, pueden ayudar a predecir la probabilidad de aparición de

recurrencia local en las pacientes con carcinoma ductal in situ en las que se practica tratamiento conservador: el grado nuclear, la presencia de comedonecrosis, el tamaño tumoral, la anchura de los márgenes y la edad de la paciente. Estos datos son avalados por la investigación llevada a cabo por Speer et al. y otros (5).

3.4.4. Enfermedad a distancia y muerte

La secuencia de progresión sería hiperplasia, hiperplasia ductal atípica, CDIS y CDI (4). La recurrencia invasiva es el origen de la enfermedad a distancia, aunque, en algunos casos, pacientes con CDIS desarrollan metástasis a distancia sin una invasión local previa. En estos supuestos, la enfermedad invasiva está presente ya desde un primer momento, pero no es diagnosticada, ocurriendo esto mismo con la enfermedad a distancia. Para evitar pasar por alto la existencia de una lesión invasiva, la mejor forma es llevar a cabo un procesamiento completo y secuencial del tejido de esta en el momento en que la lesión inicial es tratada. Sin embargo, no es infrecuente la omisión de un pequeño foco de invasión, incluso realizando un análisis exhaustivo de la muestra. En el caso de encontrarse estos focos de invasión en el estudio histopatológico, ya no se podrá clasificar la lesión como carcinoma ductal in situ, sino como carcinoma invasivo, con posibilidad de muerte. Así, la enfermedad deberá ser tratada como tal, realizando biopsia selectiva del ganglio centinela, radioterapia en el supuesto de tratamiento conservador y controles y seguimiento oncológico pertinente (5).

3.5. LA BSGC EN EL CDIS EN EL SERVICIO DE CIRUGÍA GENERAL DEL CHUS

En la Unidad de Mama del Servicio de Cirugía General del CHUS se realizaron entre el 4.12.2012 y el 27.11.2019, 66 BSGC en pacientes con CDIS. En dos casos no se hizo por ausencia de migración y en 7 por ausencia de indicación (tumores milimétricos de bajo grado, casi todos completamente extirpados por BAV). Las 66 pacientes sometidas a BSGC tenían una edad media de 56.4 años. La BSGC fue positiva en el 12% de los casos (8/66). De ellas, 7/8 fueron micrometástasis que no influyeron en el tratamiento postoperatorio y 1/8 fue una macrometástasis, que implicó un sobre-estadiaje y necesidad de QT postoperatoria.

		Micro	Macro
Pacientes	66		
Media edad (años)	56,4		
BSGC positiva	8	7	1
Porcentaje (%)	12	88	13

Tabla 4: BSGC en el CDIS en el CHUS

4. Discusión

Hemos explicado hasta ahora qué es la entidad nosológica conocida como CDIS. El sistema de clasificación TNM, creado y actualizado por el American Joint Committee on Cancer (AJCC) y la International Union Against Cancer (UICC), consideran el CDIS un tumor Tis (cáncer no invasivo que si no es extirpado puede desarrollar un carcinoma invasivo). CDIS significa que las células cancerosas se hallan en los ductos mamarios pero no se han extendido más allá de la capa tisular en la que se originaron. Se considera un cáncer de mama estadio 0, también llamado cáncer no invasivo (Tis, N0, M0). Su última actualización corresponde al 13/03/2018 (7).

Este tumor se halla confinado por la membrana basal de los ductos mamarios; si ello es así, no deberíamos temer que se pudiese extender a los ganglios linfáticos axilares y, por tanto, no deberíamos tener que realizar ninguna actuación sobre los mismos. Sin embargo, en determinadas circunstancias, existen factores de riesgo que pueden hacer que, en el seno de un carcinoma ductal in situ (carcinoma intraductal) existan zonas donde las células tumorales, avaladas por factores genéticos que determinan agresividad y ausencia de adhesividad, puedan extenderse, no a través de los ductos mamarios, sino a través de la membrana basal de estos. Estaremos, entonces, ante un carcinoma microinvasivo oculto bajo una apariencia de carcinoma ductal in situ. Si esto sucede, el tumor ya no sería un CDIS, sino un carcinoma infiltrante microinvasivo (T1mi), pudiendo cambiar su estadio, del estadio 0 a los estadios IA (T1N0M0), IB (T1N1miN0), IIA (T1N1M0, T1N2M0), IIIA (T1N2M0) o IIIC (cualquier T, N3M0), con el consiguiente cambio de pronóstico, aunque estas últimas circunstancias no son habituales (7).

El CDIS microinvasivo es una entidad patológica infrecuente. Por ello, el manejo axilar y el pronóstico global son controvertidos. De 257 mujeres intervenidas en el Instituto Europeo de Oncología de Milán entre 1998 y 2010, 257 (87.9%) tuvieron una BSGC negativa y 31 (12%) tuvieron ganglios centinela metastásicos. De estos ganglios metastásicos, 12/31 tenían células tumorales aisladas, 14/31 micrometástasis y solo 5/31 tenían macrometástasis. Tras 11 años de seguimiento, encontraron que solo una de las 15 pacientes a las que no se realizó linfadenectomía axilar tuvo un evento regional primario. Este estudio está en línea con otros que muestran que la BSGC en pacientes con CDIS microinvasivo puede no ser útil y apoya la evidencia de que menos cirugía pueden proporcionar el mismo nivel de supervivencia global con mejor calidad de vida (74). Esta idea de “*menos cirugía, misma supervivencia*” es uno de los dogmas actuales en el tratamiento del cáncer de mama, auspiciados por Veronesi en el European Institute of Oncology.

Por otra parte, Bertozzi et al., sugieren que, a pesar de su rareza, las metástasis en el GC pueden ocurrir en el carcinoma intraductal, aunque en la mayoría de los casos son micrometástasis. Estos datos son concordantes con los de la Unidad de Mama del Servicio de Cirugía General del CHUS. La presencia de afectación axilar N1, N2 o N3 es infrecuente. Incluso en ausencia de un evidente componente invasivo, la microinvasión debe siempre ser sospechada en determinados casos y su manejo debería ser el mismo que para el CDI (3).

En cuanto a la indicación de biopsia, en un análisis intermedio, Karakatsanis et al. (9) afirman que, si bien la BSGC no se debe hacer de forma rutinaria en el CDIS (58), su empleo en la práctica clínica asistencial varía de unos sistemas de salud a otros. Sostienen que la recomendación de realizar BSGC en los tumores de alto riesgo es uniforme, sin embargo, la

definición de CDIS de alto riesgo, no lo es. La incertidumbre sobre qué pacientes presentan enfermedad invasiva se ve reflejada en las diferentes tasas de estudio axilar en los distintos países: 9.4% en UK, 22.6% en EEUU y hasta un 55% en Dinamarca y Japón. La actualización más reciente de las guías de la American Society for Clinical Oncology (75) no ha cambiado desde las recomendaciones del año 2005 y la definición de carcinoma ductal in situ con alto riesgo de invasión no se ha aclarado. Las guías actuales del National Institute for Health and Care Excellence de Gran Bretaña (76) apoyan este punto de vista y sostienen que “el riesgo de enfermedad invasiva se puede estimar mediante herramientas estandarizadas y pericia clínica”.

Se exponen a continuación los distintos factores tumorales que han sido asociados a una mayor probabilidad de afectación ganglionar en la BSGC por diversos autores: por una parte, El Hage Chehade et al. (44) realizaron una revisión sistemática sobre un total de 48 estudios que implicaban a 9803 pacientes con CDIS en las que se realizó BSGC. La afectación axilar fue más frecuente en el grupo diagnosticado preoperatoriamente (5.95%) que en el diagnosticado tras análisis del espécimen (3.02%). La asociación fue clara con el tamaño tumoral y con el grado, pero no con la edad ni con la tasa de sobreestadiaje. Concluyen que la BSGC debe realizarse de forma rutinaria en pacientes con tumores grandes (>2 cm), de alto grado y tras discusión multidisciplinar cuidadosa. Plantean que, en el contexto de cirugía conservadora, no estaría indicada en los CDIS de grado bajo o intermedio, ni en los de alto grado menores de 2 cm, ni en los CDIS “puros” diagnosticados por excisión quirúrgica.

Preat et al. encontraron que el 20% de las pacientes con diagnóstico preoperatorio de carcinoma intraductal tenían un carcinoma invasivo tras el examen patológico de los especímenes de mastectomía. Por tanto, el uso de la biopsia selectiva del ganglio centinela en asociación con la cirugía mamaria evitó una segunda operación en estas pacientes. Indicadores estadísticamente significativos de presencia de carcinoma infiltrante fueron la presencia de una lesión palpable y un tamaño tumoral mayor de 25 mm. En esta serie no se observó correlación significativa entre el grado tumoral y la presencia de carcinoma invasivo (43).

Las guías clínicas actuales recomiendan la BSGC en pacientes con CDIS que van a ser mastectomizadas o en casos con alto riesgo de carcinoma invasivo. Price et al. examinaron los factores asociados con la posibilidad de afectación de este ganglio. Los factores asociados positivamente con el sobrediagnóstico (“upgrade”) de carcinoma infiltrante incluyeron la edad, la palpabilidad, la extensión de la enfermedad y/o la presencia de masa en las pruebas de imagen preoperatorias, la multifocalidad y la multicentricidad (77).

En esta línea, las ESMO Clinical Practice Guidelines (58) sugieren que la BSGC no es necesaria, en un principio, en estos tumores in situ. Sin embargo, podría considerarse realizarla ante tumores grandes y/o de alto grado, sobre todo si se va a realizar mastectomía. Se puede extrapolar, así, que la indicación de biopsia debe basarse en el riesgo de invasión subyacente que presente el tumor. Además, sostienen que la tasa de infraestimación del carcinoma ductal infiltrante aumenta ante la presencia de una serie de factores como: la presentación como masa palpable, la presencia de áreas densas en la mamografía, CDIS pobremente diferenciados en la biopsia, las microcalcificaciones extensas y la menor edad de la paciente. Dicho de otra forma, estos podrían ser factores predictores de invasión del CDIS, facilitando la toma de decisiones a la hora de indicar la BSGC.

Las guías actuales del National Institute for Health and Care Excellence de Gran Bretaña (76) afirman que los factores que tradicionalmente se han relacionado con un aumento del riesgo de progresión hacia carcinoma invasivo son el grado nuclear, el tamaño y el efecto masa (clínico o radiológico). Otros factores que afectan a la decisión de realizar biopsia son el alto grado tumoral y la multifocalidad. En relación a esto último, las guías de la Association of

Breast Surgeons at British Association for Surgical Oncology sostienen que en los CDIS extensos (mayores de 40 mm) o multifocales, estaría indicada la BSGC, ya que deben ser tratados mediante mastectomía y esta imposibilitaría la realización de una biopsia posterior (78). La American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guidelines recomiendan la BSGC en los CDIS que van a ser tratados con mastectomía, de gran tamaño (>5 cm), enfermedad multicéntrica o lesión nodular sospechosa de malignidad (75).

En el análisis realizado por Karakatsanis et al (9), el tamaño medio de las lesiones fue de 39.6 mm, más del 75% presentaban lesiones de grado nuclear 3 y aquellos CDIS de grado 2 más pequeños eran mayoritariamente lesiones nodulares, por lo que, probablemente se realizaría BSGC independientemente del país. Ninguno de estos factores, sin embargo, demostraron ser predictores de la presencia de un carcinoma invasivo oculto.

Algunos autores estudiaron la relación que poseen determinadas características histológicas y aspectos genéticos del carcinoma intraductal con la presencia de un carcinoma invasivo oculto. Para Al Nemer (45) los parámetros asociados con la sobreestadificación fueron el alto grado nuclear, un patrón arquitectural único, la infiltración linfocítica periductal marcada, la pérdida parcial de la membrana mioepitelial y la presencia de focos sospechosos de microinvasión estromal. El grado nuclear es el parámetro histológico más estudiado. Es examinado de forma rutinaria en las core-biopsias por la mayoría de los patólogos por su correlación con la presencia de enfermedad microinvasiva y por ser un factor pronóstico de los CDIS puros (7). En cuanto a la relación de los distintos subtipos histológicos con la capacidad de invasión, la tendencia actual parece ser la creencia de que ningún patrón constituye un riesgo por sí mismo y que la presencia de un subtipo arquitectural único puede ser un factor pronóstico. El subtipo micropapilar parece tener una tendencia contraria a la progresión, aunque los datos no son estadísticamente significativos. Se identificó como un factor predictor de sobreestadificación el infiltrado linfocítico de carácter marcado, pudiendo ser un signo de ruptura de la membrana basal y posterior invasión tumoral. Es importante recalcar que debe ser de carácter marcado, ya que el infiltrado linfocítico de por sí se puede presentar en otros procesos como la mastitis linfocítica, la ectasia ductal y los cambios fibroquísticos.

Por otro lado, se encontró en algunos casos una pérdida de marcadores mioepiteliales (P63 y calponina) en los ductos mamarios afectados por el carcinoma intraductal. Este hecho hay que ponerlo en relación con que la ruptura parcial de la membrana mioepitelial facilita la migración celular, ante la falta de protección de la membrana basal y, por tanto, la invasión tumoral. Sin embargo, hubo una serie de parámetros histológicos en los que no se pudo demostrar que fuesen predictores de invasión oculta, mientras que otros autores afirman que sí lo son. Es necesaria, por tanto, la realización de futuras investigaciones para resolver estas cuestiones, hasta ahora ambiguas. Estas son la comedonecrosis y necrosis focal, las microcalcificaciones, la fibrosis periductal, la “atenuación tumoral” y los resultados de los

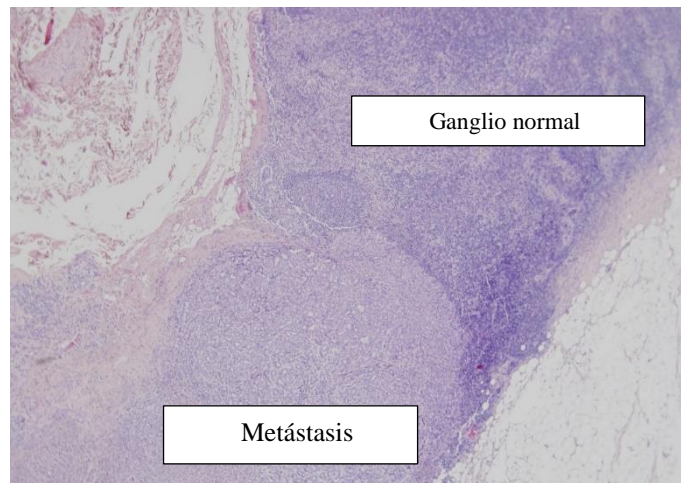


Figura 24: Ganglio centinela con metástasis por carcinoma ductal infiltrante. En la imagen se observa alteración de la arquitectura ganglionar con infiltración por carcinoma (izquierda) y preservación del parénquima ganglionar en la derecha. Hematoxilina-eosina 10x

biomarcadores. La fibrosis periductal se ha relacionado con los carcinomas de alto grado. Sin embargo, en este estudio no se observaron diferencias entre los CDIS puros y los infraestadiados. El 54.3% de las biopsias mostraron algún tipo de fibrosis y fibrosis marcada en el 44% de los casos. El biomarcador más frecuentemente encontrado fue el receptor de progesterona. Este fue, además, el marcador más común en el grupo de CDIS puro, mientras que en los sobreestadiados fue el receptor de estrógenos. Como ya se mencionó, hay estudios que coinciden con estos hallazgos y hay estudios discrepantes. Es necesario destacar el hallazgo de áreas sospechosas de microinvasión en la core-biopsia en el 38% de los casos. Se vio, además, que existía una infraestimación de la invasión en el 54.5% de los casos. Este último dato es de especial relevancia, pues deja entrever que en un porcentaje no desdeñable de casos se podría estar omitiendo la presencia de un tumor invasivo en estas pacientes. Es deseable reducir la infraestimación de la tasa de invasión en biopsias definidas como CDIS para poder determinar qué pacientes son candidatas a la biopsia.

Por otra parte, en lo referente a la genética tumoral y la progresión de bajo a alto grado: Pareja et al. (57), partiendo del concepto de que el CDIS es un precursor no obligado del cáncer invasivo, estudiaron el nivel de heterogeneidad intralesional de este tipo de tumores y los patrones de cambios arquitecturales clonales en la progresión de carcinoma intraductal a invasivo. Concluyeron que los carcinomas intraductales poseían alteraciones genéticas similares a los carcinomas invasivos diagnosticados de forma sincrónica y a otros carcinomas invasivos sin subtipo específico no relacionados (CCND1, PIK3CA, IDH2, MYC, MYCL1, ERBB2 y HRAS). Se observó la ausencia de mutaciones de PIK3CA en los CDIS puros. La descomposición clonal y los análisis filogenéticos basados en mutaciones somáticas y alteraciones en el número de copias revelan que los mecanismos de progresión del CDIS a carcinoma invasivo son diversos y que en un 28% de los casos la selección clonal podría haber constituido el mecanismo de progresión (el carcinoma invasivo deriva de un subclon celular del CDIS sincrónico). Los tumores que mostraron un patrón de selección clonal en la progresión hacia cáncer invasivo presentaron una mayor heterogeneidad genética que los CDIS en los que no se observó selección clonal. Recalcan la idea de que el CDIS es un precursor no obligado de un carcinoma invasivo sin tipo específico, dato que es necesario tener presente ante la necesidad de realizar BSGC cuando esté indicado, ante la sospecha de posible afectación axilar y que, en aquellos CDIS diagnosticados de forma sincrónica con un carcinoma invasivo sin tipo específico, es frecuente la heterogeneidad genética intralesional.

Por otro lado, Toss et al. (65), investigaron mediante un estudio de cohortes el significado pronóstico del microambiente inmune en el CDIS, concluyendo que los linfocitos infiltrantes de tumores fueron el mayor predictor independiente de recurrencias invasivas, afirmando que el estudio de la infiltración estromal por distintos subtipos de LITs es un buen método para evaluar las mismas y su uso en la práctica clínica puede contribuir al manejo de los CDIS. La evaluación de estas células en muestras teñidas con hematoxilina-eosina resultó ser el único parámetro inflamatorio que de forma independiente se asoció con las recurrencias (y, particularmente, las invasivas) en el carcinoma intraductal, constituyendo un factor pronóstico. Estos hallazgos abren una línea de investigación que deja entrever que en un futuro estas características inmunológicas podrían predecir qué pacientes poseen un alto riesgo de presentar un carcinoma invasivo y que, por tanto, tendrían indicación de realizar BSGC.

Otros autores debaten sobre la implicación de la estrategia terapéutica en la indicación de la biopsia selectiva del ganglio centinela: Van Roozendaal et al. encontraron que las metástasis en el ganglio centinela fueron del 7% en casos de mastectomía frente a 3.5% en la cirugía conservadora. Plantean que la BSGC no debería realizarse cuando se realiza cirugía

conservadora y aconsejan realizarla solo si se trata con mastectomía (79). En los casos manejados inicialmente mediante cirugía conservadora, aconsejan la BSGC a posteriori en caso de que se encuentre un carcinoma infiltrante en el estudio patológico definitivo. James et al. analizaron 15.422 pacientes con CDIS sometidas a cirugía conservadora de mama, de las cuales 2968 (18%) fueron sometidas a BSGC. Demostraron una asociación significativa con la edad entre 60 y 69 años, tratadas en instalaciones comunitarias y con alto grado nuclear (80). Encontraron afectación del ganglio centinela en el 0.9% de las pacientes con CDIS sometidas a cirugía conservadora. Concluyen que el papel de la BSGC en el CDIS sometido a cirugía conservadora es limitado y no proporciona de forma rutinaria información significativa o beneficio al manejo clínico. A pesar de eso, una de cada 5 pacientes sometidas a cirugía conservadora por CDIS son sometidas a BSGC. Esta observación va en la línea de seleccionar de forma adecuada aquellas pacientes con CDIS sometidas a cirugía conservadora. Las guías clínicas actuales recomiendan la BSGC en pacientes con CDIS que van a ser mastectomizadas o en casos con alto riesgo de carcinoma invasivo. Price et al., sostienen que en muchos grupos de pacientes en los que se va a realizar mastectomía por CDIS con enfermedad limitada en la valoración preoperatoria, la biopsia del ganglio centinela podría omitirse dado que el riesgo de que finalmente haya un sobrediagnóstico (a carcinoma invasivo) es bajo (77). La National Comprehensive Cancer Network añade otras indicaciones a las anteriormente comentadas, sosteniendo que las pacientes con CDIS aparentemente “puro” no deberían ser sometidas a LAD completa si no hay evidencia de cáncer invasivo ni enfermedad metastásica axilar probada. Sin embargo, encontraremos una pequeña proporción de pacientes con CDIS aparentemente “puro” que tendrán cáncer invasivo en el diagnóstico definitivo. Afirman, por tanto, que la BSGC debe ser considerada si se va a realizar mastectomía o si la cirugía se realiza en una localización anatómica que pueda comprometer una futura BSGC (31).

Algunos autores consideran que la BSGC en el contexto de una mastectomía por CDIS puede considerarse sobretratamiento (81), considerando que la prevalencia de metástasis es baja y que los resultados a largo plazo son excelentes sin la BSGC. Sin embargo, hasta el 22,6% de las mastectomías por CDIS son sobreestadiadas a CDI tras mastectomía. La detección de un carcinoma infiltrante en el seno de una pieza quirúrgica tan grande puede no ser fácil y el componente invasivo puede no ser detectado (82); de no realizarse la BSGC, estas pacientes podrían ser infraestadiadas. Estas discordancias entre los resultados de la BAG y la anatomía patológica definitiva han sido descritas por diversos autores. Un metaanálisis reciente ha mostrado que en ciertos casos existe discordancia entre los resultados de la biopsia preoperatoria y los de la pieza quirúrgica final. Además, Knuttel et al. demostraron que en el 19.1% de los casos hay una infraestimación del grado del tumor en la BAG con respecto con el resultado final de anatomía patológica y una sobreestimación en el 9.3% de los mismos. (83) Las ESMO Clinical Practice Guidelines (58), sostienen que la tasa de infraestadiaje de los carcinomas infiltrantes es del 20%–38%. La BSGC post-mastectomía es técnicamente desafiante y potencialmente imprecisa debido a la disrupción del drenaje linfático (4). Así, la valoración rutinaria de la axila en el CDIS es innecesaria, excepto en pacientes de alto riesgo, donde la sospecha de CDI oculto es alta o se ha planificado una mastectomía (4).

Por último, podríamos pensar que la BSGC es una técnica exenta de complicaciones. Nada más lejos de la realidad, ya que presenta complicaciones (4) y costes asociados (11) (80). Killelea et al. (11) refieren complicaciones en 16.8% de las pacientes, básicamente linfedema, infección de la herida, seroma y dolor, sobre todo en mujeres más añosas, lo que nos indica que la BSGC debe estar justificada y que no se debe hacer de forma gratuita.

5. Conclusiones

1. El carcinoma ductal in situ es una forma de cáncer de mama no invasivo cuya frecuencia ha aumentado desde la introducción generalizada de los programas de screening poblacional.
2. Su estudio genético se correlaciona con la posible evolución del mismo.
3. En el carcinoma ductal in situ “puro” la afectación axilar sería imposible, dado que el tumor no se extiende más allá de la membrana basal del ducto mamario.
4. La biopsia selectiva del ganglio centinela es una forma poco invasiva de valoración de la afectación linfática axilar del cáncer de mama, pero no está exenta de complicaciones y tiene unos costes asociados.
5. La afectación axilar en el carcinoma ductal in situ implica, necesariamente, la existencia de un componente (micro)invasivo, aunque, en ocasiones, este no se detecta.
6. Parece clara la necesidad de biopsia selectiva del ganglio centinela en pacientes afectas sometidas a mastectomía.
7. Las sometidas a cirugía conservadora deben ser individualizadas en función de una serie de factores de riesgo de afectación del ganglio y, por tanto, de microinvasión. Estos factores son su presentación como masa mamaria, la afectación amplia del tejido mamario, la multifocalidad o multicentricidad y el grado histológico alto.
8. El estudio axilar en el carcinoma intraductal precisa de marcadores actualizados que determinen con mayor precisión la posibilidad de afectación axilar.
9. La progresión de carcinoma ductal in situ a carcinoma ductal infiltrante es compleja, heterogénea y no conocida por completo en la actualidad.
10. Quizás en el futuro alguna plataforma similar al Oncotype DX® actual o el estudio de la influencia del microambiente inmune sobre estos tumores podrá determinar qué carcinomas intraductales tienen probabilidad de albergar un tumor invasivo en su seno, precisando, por tanto, de biopsia selectiva del ganglio centinela.

6. Bibliografía

1. Lakhani S, Ellis I, Schnitt S. World Health Organization classification of tumours of the breast. Cuarta ed. France: International Agency for Research on Cancer; 2012.
2. van Lujit P, Heijnsdijk E, Fracheboud J, Overbeek L, Broeders M, Wesseling J, et al. The distribution of ductal carcinoma in situ (DCIS) grade in 4232 women and its impact on overdiagnosis in breast cancer screening. *Breast Cancer Research*. 2016; 18(1).
3. Bertozzi S, Cedolini C, Londero A, Baita B, Giacomuzzi F, Capobianco D, et al. Sentinel lymph node biopsy in patients affected by breast carcinoma in situ with and without microinvasion. *Medicine*. 2019; 98(1): p. e13831.
4. Hong Y, McMasters K, Egger M, Ajkay N. Ductal carcinoma in situ current trends, controversies, and review of literature. *Am J Surg*. 2018; 216: p. 998-1003.
5. Speer S, Speer S. *Surgery of the breast: principles and art*. Third Edition ed. Spear SL, editor.: Lippincott Williams & Wilkins; 2011.
6. Seth A, Kitching R, Landberg G, et al. Gene expression profiling of ductal carcinomas in situ and invasive breast tumors. *Anticancer Research*. 2003; 23.
7. Amin M, et al. *AJCC Cancer Staging Manual Eight Edition*. [Online].
8. Al-Hilli Z, Hieken T, Boughey J. Axillary ultrasound in the management of the newly diagnosed breast cancer patient. *Breast J*. 2015; 21.
9. Karakatsanis A, Hersi A, Pistiolis L, Olofsson Bage R, Lykoudis P, Eriksson S, et al. Effect of preoperative injection of superparamagnetic iron oxide particles on rates of sentinel lymph node dissection in women undergoing surgery for ductal carcinoma in situ (SentiNot study). *BJS*. 2019; 106(6).
10. Veronessi U, Paganelli G, Galimberti V, Viale G, Zurrida S, Bedoni M, et al. Sentinel-node biopsy to avoid axillary dissection in breast cancer with clinically negative lymph-nodes. *Lancet*. 1997; 349: p. 1864-1867.
11. Killelea B, Long J, Dang W, Mougalian S, Evans S, Gross C, et al. Associations Between Sentinel Lymph Node Biopsy and Complications for Patients with Ductal Carcinoma In Situ. *Ann Surg Oncol*. 2018; 25: p. 1521-29.
12. Vondeling G, Menezes G, Dvorstin E, Jansman F, Konnings I, Postma M, et al. Burden of early, advanced and metastatic breast cancer in The Netherlands. *BMC Cancer*. 2018; 18: p. 262.
13. Ministerio de Sanidad. Página web del Ministerio de Sanidad. [Online].; 2016 [cited 2020 Abril 12. Available from: <https://www.mscbs.gob.es/estadEstudios/sanidadDatos/tablas/tabla3.htm>.
14. Servizo Galego de Saúde. Mortalidade por cancro de mama. [Online].; 2016 [cited 2020 Abril 2. Available from: <https://www.sergas.es/Saude-publica/SVEC-C02-Mortalidade-cancro-mama>.

15. Harris J, Morrow M, Lippman M, Kent Osborne C. Diseases of the breast: Wolter Kluwer; 2014.
16. National Cancer Institute. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 2. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/biopsia-con-aguja-gruesa>.
17. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 2. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/pruebas-de-deteccion-y-deteccion-temprana-del-cancer-de-seno/biopsia-del-seno/biopsia-del-seno-por-puncion-con-aguja-gruesa.html>.
18. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 13. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/grados-del-cancer-de-seno.html>.
19. National Cancer Institute. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 2. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionario/def/inmunohistoquimica>.
20. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online].; 2020 [cited 2020 Abril 21. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/estado-del-receptor-hormonal-del-cancer-de-seno.html>.
21. Natrajan R, Lambros M, Rodriguez-Pinilla S, et al. Tiling path genomic profiling of grade 3 invasive ductal breast cancers. Clin Cancer Res. 2009; 15.
22. Geyer F, Lacroix-Triki M, Colombo P, et al. Molecular evidence in support of the neoplastic and precursor nature of microglandular adenosis. Histopathology. 2012; 60(6B).
23. IM K. Clinical, histopathologic, and immunohistochemical features of microglandular adenosis and transition into in situ and invasive carcinoma. Am J Surg Pathology. 2008; 32.
24. Gooch J, Schnabel F, Chun J, Pirraglia E, Troxel A, Guth A, et al. A Nomogram to Predict Factors Associated with Lymph Node Metastasis in Ductal Carcinoma In Situ with Microinvasion. Ann Surg Oncol. 2019; 26(1).
25. Narter S, Hasdemir S, Tolunay S, Gokgoz S. A case of extensive ductal carcinoma in situ and sclerosing adenosis with metastasis on sentinel lymph node. Tumori J. 2019; 105(6).
26. American Cancer Society. American Cancer Society. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/afecciones-no-cancerosas-de-los-senos/adenosis-del-seno.html>.
27. Schwartz C, Dolgalev I, Yoon E, Osman I, Heguy A, Vega-Saenz de Miera E, et al. Microglandular adenosis is an advanced precursor breast lesion with evidence of molecular progression to matrix-producing metaplastic carcinoma. Hum Pathol. 2019; 85.

28. Mayo Clinic. Mayo Clinic. [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 4. Available from: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/atypical-hyperplasia/symptoms-causes/syc-20369773>.
29. Cainzos M, González-Vinagre S. World J Surg. 2014; 38: p. 1587-93.
30. Silverstein MJ , Poller D, Waisman J, et al. Prognostic classification of breast ductal carcinoma-in-situ. Lancet. 1995; 345.
31. National Comprehensive Cancer Network. National Comprehensive Cancer Network. [Online].; 2020 [cited 2020 Marzo 20. Available from: https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.
32. Warren L, Chen YH, Halasz L, Brock J, Capuco A, Punglia R, et al. Long-term outcomes of breast-conserving therapy for women with ductal carcinoma in situ. Breast Cancer Res Tr. 2019; 178.
33. Instituto Nacional del Cáncer (NIH). Instituto Nacional del Cáncer (NIH). [Online].; 2020 [cited 2020 Mayo 15. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-prevencion/genetica/hoja-informativa-brca#qu-son-elnsbpbrca1nbspy-elnsbpbrca2>.
34. Clough K, Meredith I. The Oncoplastic Frenzy: Beware the Swing of the Pendulum. Ann Surg Oncol. 2019; 26: p. 3792-3.
35. Ersoy Y. Review of Novel Sentinel Lymph Node Biopsy Techniques in Breast Cancer Patients Treated With Neoadjuvant Chemotherapy. Clinical Breast Cancer. 2018; 18(4): p. 555-9.
36. Klimberg VS, editor. Atlas of Breast Surgical Techniques. Primera ed.: Saunders Elsevier; 2010.
37. Tamaki Y. One-step nuclear acid amplification (OSNA): where do we go with it? Int J Clin Oncol. 2017; 22: p. 3-10.
38. Tsujimoto M, Nakabayashi K, Yoshidome K, Kaneko T, Iwase T, Akiyama F, et al. One-step Nuclear Acid Amplification for Intraoperative Detection of Lymph Node Metastasis in Breast Cancer Patients. Clin Cancer Res. 2007; 13(16): p. 4807-16.
39. Banerjee S, Williams N, Davidson T, El Sheikh S, Tran-Dang M, Davison S, et al. The use of one step nuclear acid amplification (OSNA) and tumour related factors in the treatment of axillary breast cancer: A predictive model. Eur J surg oncol. 2016; 42(5): p. 641-9.
40. Holland R, Hendricks J. Microcalcifications associated with ductal carcinoma in situ: mammographic-pathologic correlation. Semin Diagn Pathol. 1994; 11(3).
41. Ballantine N, Chen Y, Rabhar H, Grimm L. Multimodality Imaging of Ductal Carcinoma In Situ. Curr Breast Cancer Rep. 2020; 12: p. 26-35.
42. Chizuro C, Lourenco L , Lagreca G, Souza C, Vieira A, Ferreira E. Magnetic resonance imaging of the breast: role in the evaluation of ductal carcinoma in situ. Radiol Bras. 2019 Jan/Fev;52(1):43–47. 2019 Jan/Fev; 52(1): p. 43-7.

43. Preat F, Bohlok A, Delrue D, Nogaret J. Sentinel lymph node biopsy in high-risk ductal carcinoma in situ. *Breast J.* 2019; 00: p. 1-3.
44. Chehade H, Headon H, Wazir U, Abtar H, Kasem A, Mokbel K. Is sentinel lymph node biopsy indicated in patients with a diagnosis of ductal carcinoma in situ? A systematic literature review and meta-analysis. *Am J Surg.* 2017; 213: p. 171-180.
45. Al Nemer A. Histologic factors predicting invasion in patients with ductal carcinoma in situ (DCIS) in the preoperative core biopsy. *Pathol Res Pract.* 2017; 213.
46. Wasserman J, Parra-Herran C. Regressive change in high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *Am. J. Clin. Pathol.* 2015; 144.
47. Li H, Whitney J, Bera K, Gilmore H, Thorat M, Badve S. Quantitative nuclear histomorphometric features are predictive of Oncotype DX risk categories in ductal carcinoma in situ: preliminary findings. *Breast Cancer Res.* 2019; 21(1).
48. Allred D, Anderson S, Paik S, et al. Adjuvant tamoxifen reduces subsequent breast cancer in women with estrogen-receptor positive ductal carcinoma in situ: a study based on NSABP protocol B-24. *J Clin Oncol.* 2012; 30(12).
49. Done S, Eskandarian S, Bull S, et al. p53 missense mutations in microdissected high-grade ductal carcinoma in situ of the breast. *J Natl Cancer Inst.* 2001; 93(9).
50. Zhou W, Jirstrom K, Johansson C, et al. Long-term survival of women with basal-like ductal carcinoma in situ of the breast: a population-based cohort study. *BMC cancer.* 2010; 10.
51. Voglstaetter M, Thomsen AR, Nouvel J, Koch A, Jank P, Grueso Navarro E, et al. Tspan8 is expressed in breast cancer and regulates E-cadherin/catenin signalling and metastasis accompanied by increased circulating extracellular vesicles. *Journal of Pathology.* 2019 Junio; 248.
52. Park S, Shin J, Kee S. E-cadherin expression increases cell proliferation by regulating energy metabolism through nuclear factor-kappaB in AGS cells. *Cancer Sci.* 2017; 108.
53. Lopez-Garcia M, Geyer F, Lacroix-Triki M, et al. Breast cancer precursors revisited: molecular features and progression pathways. *Histopathology.* 2010; 57(2).
54. Weigelt B, Reis-Filho J. Histological and molecular types of breast cancer: is there an unifying taxonomy? *Nat Rev Clin Oncol.* 2009; 2009(6).
55. Rane S, Mirza H, Grigoriadis A, Pinder S. Selection and evolution in the genomic landscape of copy number alterations in ductal carcinoma in situ (DCIS) and its progression to invasive carcinoma of ductal/no special type: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat.* 2015; 153(1).
56. Lin CY, Vennam S, Purington N, Lin E, Varma S, Han S, et al. Genomic landscape of ductal carcinoma in situ and association with progression. *Breast Cancer Research and Treatment.* 2019; 178.
57. Pareja F, Brown D, Youn Lee J, Da Cruz Paula A, Selenica P, Bi R, et al. Whole-Exome Sequencing Analysis of the Progression from Non-Low Grade Ductal Carcinoma In Situ to Invasive Ductal Carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2020.

58. Cardoso F, Kyriakides S, Ohno S, Penault-Llorca F, Poortmans P, Rubio I, et al. Early breast cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2019; 30(8).
59. SgROI D. Preinvasive breast cancer. *Annu Rev Pathol.* 2010; 5.
60. Celis J, Moreira J, Gromova I, et al. Characterization of breast precancerous lesions and myoepithelial hyperplasia in sclerosing adenosis with apocrine metaplasia. *Mol Oncol.* 2007; 1(1).
61. Geyer F, Kushber Y, Lambros M, et al. Microglandular adenosis or microglandular adenoma? A molecular genetic analysis of a case associated with atypia and invasive carcinoma. *Histopathology.* 2009; 55.
62. Heselmeyer-Haddad K, Berroa Garcia L, Bradley A, et al. Single-cell genetic analysis of ductal carcinoma in situ and invasive breast cancer reveals enormous tumor heterogeneity yet conserved genomic imbalances and gain of MYC during progression. *Am J Pathol.* 2012; 181(5).
63. Hernandez L, Wilkerson P, Lambros M, et al. Genomic and mutational profiling of ductal carcinomas in situ and matched adjacent invasive breast cancers reveals intra-tumour genetic heterogeneity and clonal selection. *J Pathol.* 2012; 227(1).
64. Lee S, Stewart S, Nagtegaal I, et al. Differentially expressed genes regulating the progression of ductal carcinoma in situ to invasive breast cancer. *Cancer Res.* 2012; 72(17).
65. Toss M, Abidi A, Lesche D, Joseph C, Mahale S, Saunders H, et al. The prognostic significance of immune microenvironment in breast ductal carcinoma in situ. *Br. J. Cancer.* 2020.
66. Thompson E, Taube J, Elwood H, Sharma R, Meeker A, Warzecha H. The immune microenvironment of breast ductal carcinoma in situ. *Mod. Pathol.* 2016; 29.
67. Chen X, Yeong J, Thike A, Bay B, Tan P. Prognostic role of immune infiltrates in breast ductal carcinoma in situ. *Breast Cancer Res. Treat.* 2019; 177.
68. Merlo A, Casalini P, Carcangiu M, Malventano C, Triulzi T, Me S. FOXP3 Expression and overall survival in breast cancer. *J. Clin. Oncol.* 2018.
69. Triner D, Shah Y. Hypoxia-inducible factors: a central link between inflammation and cancer. *J. Clin. Invest.* 2016; 126.
70. Pruneri G, Lazzeroni M, Bagnardi V, Tiburzio G, Rotmensz N, DeCensi A. The prevalence and clinical relevance of tumor-infiltrating lymphocytes (TILs) in ductal carcinoma in situ of the breast. *Ann. Oncol.* 2017; 28.
71. Fisher B, Anderson S, Bryant J, et al. Twenty-year follow-up of a randomized trial comparing total mastectomy, lumpectomy, and lumpectomy plus irradiation for the treatment of invasive breast cancer. *N Engl J Med.* 2002; 347.
72. Fisher B, Jeong J, Anderson S, et al. Twenty-five year follow-up of a randomized trial comparing radical mastectomy, total mastectomy, and total mastectomy followed by irradiation. *N Engl J Med.* 2002; 347.

73. Romero L, Klein L, Ye W, et al. Outcome after invasive recurrence in patients with ductal carcinoma in situ of the breast. *Am J Surg*. 2004; 188.
74. Magnoni F, Massari G, Santomauro G, Bagnardi V, Pagan E, Peruzzotti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *BJS*. 2019; 106: p. 375-383.
75. Lyman G, Somerfield L, Bosserman L, Perkins C, Weaver D, Giuliano A. Sentinel Lymph Node Biopsy for Patients With Early-Stage Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2017; 35(5).
76. National Institute for Health and Care Excellence. Early and Locally Advanced Breast Cancer: Diagnosis and Management. [Online].; 2018 [cited 2020 Mayo 3]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng101/chapter/Recommendations>.
77. Price A, Schnabel F, Chun J, Kaplowitz E, Goodgal J, Guth A, et al. Sentinel lymph node positivity in patients undergoing mastectomies for ductal carcinoma in situ (DCIS). *Breast J*. 2020; 00: p. 1-6.
78. Mammary Fold Academic and Research Collaborative. Variation in the management of ductal carcinoma in situ: results of the Mammary Fold National Practice Survey. *Eur J Surg Oncol*. 2016; 42.
79. van Roozendaal L, Goorts B, Klinkert M, Keymeulen K, De Vries B, Strobbe , et al. Sentinel lymph node biopsy can be omitted in DCIS patientes treated with breast conserving therapy. *Breast Cancer Res Treat*. 2016; 156: p. 517-525.
80. James T, Palis B, McCabe R, Pardo J, Alapati A, Ukandu O, et al. Evaluating the role sentinel lymph node biopsy in patientes with DCIS tretaed with breast conserving surgy. *Am J Surg*. 2019.
81. Watanabe Y, Anan K, Saimura M, Koga K, Fujino M, Mine M, et al. Upstaging to invasive ductal carcinoma after mastectomy for ductal carcinoma in situ: predictive factors and role of sentinel lymph node biopsy. *Breast Cancer*. 2018; 25(6).
82. Yang J, Lv Q. Could sentinel lymph node biopsy be exempted for ductal cacinoma in situ after mastectomy? 2019; 26: p. 260.
83. Knuttel F, Menezes G, van Diest P, et al.. Meta-analysis of the concordance of histological grade of breast cancer between core needle biopsy and surgical excision specimen. *Br J Surg*. 2016; 103(6).
84. Butler-Henderson K, Lee A, Lenzo N, Price R. Epidemiology of ductal carcinoma in situ in Western Australia: implications for surgical margins and management. *Breast Cancer*. 2015; 22(6): p. 641-7.
85. Magnoni F, Massari G, Santomauro G, Bagnardi V, Pagan E, Peruzzotti G, et al. Sentinel lymph node biopsy in microinvasive ductal carcinoma in situ. *BJS*. 2019; 106: p. 375-383.